

# HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar  
Hypertonia  
Társaság



és a

Magyar  
Nephrologiai  
Társaság  
lapja



Számunk tartalmából:

Pulzusnyomásértékek  
fiatal egészséges  
egyetemistákban

Onkonefrológiai kitekintő

Élettörténet és hypertonia

Autoszomális domináns  
policisztás vesebetegség

Kiadja:

több mint **30** év  
LITERATUROLOGIA MEDICA  
ANNO 1990  
az orvostudomány  
szolgálatában



**ÚGY TÚNIK, MINTHA RACHITIS  
LENNE, DE A RACHITIS KEZELÉSE  
NEM HOZOTT EREDMÉNYT?**

Kérjük, keressen fel egy metabolikus csontbetegségekkel foglalkozó szakorvos!

**JOB Kft.**  
1133 Budapest, Árbóc utca 6., 3. floor (Árpsád Center), Magyarország  
Telefon: +36 1 239 9922  
**Kyowa Kirin Pharma s.r.o.**  
Senovazne namesti 992/8, 110 00 Pířáã 1, Csehország  
Telefon: +420 283 882 904

**KYOWA KIRIN**

Nemkívánatos események bejelentése: e-mail: kki-cee-pv-longtermhold@kyowakirin.com

# HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

## SZERKESZTŐSÉG

### FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

### FELELŐS SZERKESZTŐ:

FARKAS KATALIN

### VEZETŐ SZERKESZTŐK:

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

### A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)  
ROSIVALL LÁSZLÓ (MANET)

### A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

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

### A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

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

### ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA  
NAGY JUDIT

### EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

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

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

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

© LITERATURA MEDICA

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

Minden jog fenntartva.

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


A kiadó címe:  
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: +36-1-316-4556  
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  
Hirdetésvétel: Központi Titkárság  
(beres.aniko@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések  
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.  
Postacím: 1900 Budapest

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



A kiadvány a Magyar  
Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.



Kiadványunk megtalálható  
az EBSCO adatbázisában.

## Tartalomjegyzék/Contents

### EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE

- Pulzusnyomásérték fiatal, egészséges egyetemistákban:  
nemi specifikumok és eltérések az optimálistól 214
- Pulse pressure values of young healthy university students: gender specificity and deviations from the optimal
- Takács Johanna, Pató Anna, Pelle Judit, Béres Bettina, Várallyay Zoltán, Járai Zoltán, Koller Ákos*

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

- Onkonefrológiai kitekintő 222
- An onconeurology outlook
- Várady Tímea, Szlovák Edina, Dolgos Szilveszter*
- Élettörténet és hypertonia – avagy: hol kezdődhet a cardiovascularis prevenció? Irodalmi áttekintés 229
- Life history and hypertension – or: where can cardiovascular prevention begin?
- Somogyi Éva*

### A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

- Az autoszomális domináns policisztás vesebetegség és a tolvaptankezelés 237
- Autosomal dominant polycystic kidney disease and tolvaptan
- Garam Nóra, Tislér András*

### ESETISMERTETÉS

- Rhabdomyolysis, mint a biliaris obstrukció első klinikai jele 247
- Rhabdomyolysis as the first clinical sign of biliary obstruction
- Várady Tímea, Arányi József, Tóth Kinga, Penyige József, Dolgos Szilveszter*

### NEKROLÓG

- Illyés Miklós 251
- 1950–2022

- Referátumok 221, 235, 244

- Akkreditált továbbképzés 252

## Kedves Olvasó!

Ez évi ötödik számunkban *Takács Johanna* és *munkatársai* eredeti közleményükben a fiatal felnőttkorra és a nemre specifikus pulzusnyomás-referenciaértékeket állapítottak meg, ami azért fontos, mert a hipertoniaajánlások nem közölnek referenciaértéket. Az ajánlások szerint ugyanakkor az emelkedett pulzusnyomás megnövekedett cardiovascularis rizikót jelent, mivel felvilágosítást ad az artériás stiffnessről és a perifériás ellenállás mértékéről.

*Várady Tímea*, *Szlovák Edina* és *Dolgos Szilveszter* összefoglaló közleményében a gyógyszeres onkoterápiák nefrológiai mellékhatásait mutatják be, különös tekintettel az új típusú immun- és molekulárisan célzott terápiákra. A multidiszciplináris onkológiai gondozás során a nefrológusok is egyre nagyobb szerepet kapnak, így egy új szubspecialitás, a klinikai onkonefrológia megjelenése figyelhető meg.

*Somogyi Éva* az Élettörténet és hipertonia című összefoglaló dolgozatában a pszichoszociális stressz és a hipertonia összefüggéseit tekinti át, kitérve a veleszületett tulajdonságok, a tanult viselkedésminták vagy az életesemények szerepére, továbbá a stresszcökkentés fontosságára és lehetőségeire.

A klinikai munka aktuális kérdései rovatunkban *Garam Nóra* és *Tislér András* a leggyakoribb öröklődő vesebaj, az autoszomális domináns polycystás vesebetegség patogenezisének és klinikumának összefoglalása mellett kiemelten tárgyalják a legújabb terápiás lehetőséget jelentő vazopresszin-2-receptor-antagonista tolvaptankezeléssel kapcsolatos ajánlást.

Lapszámunkat *Várady Tímea* és *munkatársai* érdekes esetismertetésével zárjuk, amelyben a sztatinterápia mellett kialakuló rhabdomyolysis hátterében nem gyógyszer-interakció, hanem a sztatín májon keresztüli kiürülésének akadályozottsága vezetett a kórkép kialakulásához és derített fényt egy addig tünetmentes betegségre.

**Alföldi Sándor**  
főszerkesztő

## EREDETI KÖZLEMÉNY

# Pulzusnyomásértékek fiatal, egészséges egyetemistákban: nemi specifikumok és eltérések az optimálistól

TAKÁCS Johanna<sup>1</sup>, PATÓ Anna<sup>2</sup>, PELLE Judit<sup>3</sup>, BÉRES Bettina<sup>2</sup>, VÁRALLYAY Zoltán<sup>4</sup>, JÁRAI Zoltán<sup>5,6</sup>, KOLLER Ákos<sup>2,7,8</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Társadalomtudományi Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem, Sportélettani Kutató Központ, Budapest

<sup>3</sup>Puskás Ferenc Labdarúgó Akadémia, Felcsút

<sup>4</sup>Karolina Kórház, Kardiológia-Hypertonia Szakambulancia, Mosonmagyaróvár

<sup>5</sup>Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest

<sup>7</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Morfológiai és Fiziológiai Tanszék, Budapest

<sup>8</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

**Bevezetés:** Az artériás pulzusnyomás (PP) értéke, bár nehezebben értelmezhető, mint más vérnyomásértéké, mégis felvilágosítást adhat a cardiovascularis rendszer működéséről. Ilyen a nagy artériás erek szélkazanfunkciója (stiffness) és a perifériás ellenállás mértéke. Mindkettő változhat az életkorral és fizikai aktivitás hatására. Fontossága ellenére a legújabb, 2018-as ESC/ESH hypertoniaajánlás nem foglalkozik részletesen a PP értékével, illetve annak jelentőségével. Korábbi vizsgálataink alapján feltételeztük, hogy fizikailag aktív fiatalokban a pulzusnyomás szélsőséges értékeket és nemi különbségeket is mutathat.

**Módszerek:** A vizsgálatokat egyetemi hallgatókon végeztük (N=64; 51,6% férfi). Átlagéletkoruk 23,2±2,7 év, a legfiatalabb 18, a legidősebb 28 éves volt. A vérnyomás és a szívfrekvencia (HR) mérésére automata vérnyomásmérőt (Omron MIT5) használtunk az egyének felkarjára helyezve. A méréseket nyugodt környezetben, ülő helyzetben végeztük és háromszor megismételtük egyperces időközönként.

**Eredmények:** Testtömegindex (BMI, kg/m<sup>2</sup>): nők 22,1±2,7; férfiak 24,1±2,9. Vérnyomás (Hgmm): szisztolés 118,7±13,4; diasztolés 73,7±9,3; nyugalmi szívfrekvencia (HR, 1/perc): 74,3±12,7 és a PP 44,9±12,6 volt. A nők szisztolés nyomása alacsonyabb volt (110,6±10,9; minimum–maximum: 92–130 Hgmm), mint a férfiaké (126,2±10,9; minimum–maximum: 97–146,5 Hgmm, p<0,001), a diasztolés értékben nemek között nem volt szignifikáns különbség. A nők HR-ja magasabb volt (78,2±13,4; minimum–maximum: 54–116,5 ütés/min), mint a férfiaké (70,6±10,9; minimum–maximum: 46–90,5; 1/min, p=0,017). A nők PP-je kisebb volt (37,1±9,4), mint a férfiaké (52,3±10,6; p<0,001). Nőkben a legalacsonyabb PP 20 Hgmm, míg a legmagasabb 62 Hgmm volt. Férfiakban a legalacsonyabb PP 24,5 Hgmm, míg a legmagasabb 74,5 Hgmm volt.

**Következtetések:** Vizsgálatunkban fiatal felnőttkorra (~25 év) és nemekre specifikus artériás pulzusnyomás értékeket állapítottunk meg, ami azért fontos, mert az ESC/ESH hypertoniaajánlás nem közöl „normál” referenciaértéket. Figyelemre méltó, hogy a PP értéke jelentős szórást mutatott a vizsgált mintában és sok fiatal férfinál mutatott 40 Hgmm-nél magasabb értéket, ami cardiovascularis rizikót jelenthet, ezért követése indokolt lehet még fiatal korban is.

**Kulcsszavak:** vérkeringés, nemi különbségek, fizikai aktivitás, testtömegindex, ESC/ESH/MHT ajánlások

Pulse pressure values of young healthy university students: gender specificity and deviations from the optimal

Takács J, Pató A, Pelle J, Béres B, Várallyay Z, Járai Z, Koller Á.

## Summary

**Introduction:** Although the interpretation of arterial pulse pressure (PP) is more difficult than other blood pressure values, it can provide information regarding the stiffness of the large arterial vessels and the level of peripheral resistance. Both can vary with age and physical activity. Despite the importance of PP, the most recent 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension does not address PP in detail or its significance, and it is not routinely evaluated. Indeed, there is limited data on PP in physically active young people and its possible gender differences. We hypothesised that PP may show extreme values and gender differences in physically active young people.

## Levelező szerző:

Prof. Dr. Koller Ákos,  
Magyar Testnevelési  
és Sporttudományi Egyetem,  
Sportélettani Kutató Központ, Budapest;  
Morfológiai és Fiziológiai Tanszék ETK,  
Transzlációs Medicina Intézet; ÁOK,  
Semmelweis Egyetem, Budapest  
E-mail: akos.koller@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.022>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):214-21.

**Methods:** University students were recruited in the present study (N=64; 51.6% male) with a mean age of 23.2±2.7 years, the youngest was 18 and the oldest 28 years old. An automatic sphygmomanometer (Omron MIT5) was used to measure blood pressure and heart rate (HR) by placing it on the top half of the arm. Measurements were taken in a relaxed, sitting position and repeated three times at one-minute intervals.

**Results:** Body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>): women 22.1±2.7; men 24.1±2.9. Blood pressure (mmHg): systolic 118.7±13.4; diastolic 73.7±9.3; resting heart rate (HR 1/min): 74.3±12.7 and PP was 44.9±12.6. Women had lower systolic pressures (110.6±10.9; min.-max.: 92–130 mmHg) than men (126.2±10.9; min.-max.: 97–146.5 Hgmm, p<0.001), no significant difference was in diastolic values between gender. Women had higher HR (78.2±13.4; min.-max.: 54–116.5 beats/min) than men (70.6±10.9; min.-max.: 46–90.5; 1/min, p=0.017). Women had lower PP (37.1±9.4) than men (52.3±10.6; p<0.001). The lowest PP was 20 mmHg in women and the highest was 62 mmHg. In men, the lowest PP was 24.5 mmHg and the highest was 74.5 mmHg.

**Conclusions:** In this study, we characterized the arterial pulse pressure values specific to young adult age (~25 years) and gender, which is important because the ESC/ESH Guidelines for hypertension does not provide a range ('normal' range) to age or gender reference values. Furthermore, our data confirm the previous assumption that PP is lower in young women than in young men. Importantly there was considerable variability in PP and many young men had PP values above 40 mmHg, which may be associated with cardiovascular risk factors, thus measurement and monitoring of PP may be warranted even at a young age.

**Keywords:** blood circulation, gender differences, physical activity, body mass index, ESC/ESH/HHS Guidelines

## Bevezetés

Mintegy 100 éve már felismerték, hogy az emelkedett szisztémás vérnyomás a cardiovascularis rendszer, az agy és a vese klinikai rendellenességeinek kritikusan fontos kockázati tényezője (1, 2). Számos klinikai vizsgálat meggyőzően kimutatta, hogy a vérnyomás csökkentése jelentős előnnyel jár, ezért ma már széles körben ajánlott a vérnyomásmérés rutinszerű végzése, ami az általános egészségügyi szűrés része (3). A közelmúltban történt megfigyelések felhívták a figyelmet arra, hogy a hypertonia megjelenhet fiatalabb korban is, bár kisebb gyakorisággal (4–7). Az iskoláskorú gyermekek magasvérnyomás-betegsége tízezres nagyságrendű populációt érint hazánkban. A KSH-adatok szerint a 15–18 éves hypertóniás gyermekek száma 1999-ben 5044 fő volt, 2019-ben 7263 fő, míg az összes 5–18 éves gyermek esetében 7158 főről 10 338 főre nőtt a hypertóniás gyermekek száma (8). Azonban a vérnyomás szisztolés és diasztolés értéke mellett fontos az artériás pulzusnyomás értéke is.

A pulzusnyomás (PP) a szisztolés és a diasztolés vérnyomás különbsége (9), ami az egyik fő „hajtóereje” a vérkeringésnek. A szisztolés és diasztolés vérnyomást, és így a pulzusnyomást is, a szív komplex kölcsönhatása, az artériás és a vénás rendszerek komplett együttműködése határozza meg (10). A PP értéke hasznos előrejelzés azontúl, hogy az artériás nyomás átlagát is mutatja (11), hiszen a légzési eltérések a PP-ben a központi vértérfogat nagyságához vagy a bal kamra előterheléséhez kapcsolódnak (12). Az öregedés (ageing) az aorta és a fő artériás erek falának rugalmasságának elvesztésével jár (13). A nagyartéria, különösen az aorta merevségének növekedése – amely az elasztikus lamellák széttöredezéséből és megszakadásából, valamint a kollagén és az elasztin arányában bekövetkező változásból származik – nagy jelentőséggel bír az életkor előrehaladtával egyre emelkedő PP kialakulásában (13).

Az életkorral a PP emelkedik, ami elsősorban a szisztolés vérnyomás emelkedése miatt alakul ki (vascularis stiffness nő) (13). A normális vagy emelkedett artériás vérnyomással rendelkező férfiaknál az emelkedett pulzusnyomás növeli a mortalitás rizikóját (10, 14). A megemelkedett PP súlyosbíthatja a szívelégtelenség kialakulását a fokozott utóterhelés és a csökkent koszorúér perfúzió miatt (10).

Az öregedési folyamat során az artériák falvastagsága, különösen a simaizomréteg újszülöttkortól egészen idős korban jelentősen megnövekszik, hozzájárulva az artériák fokozott összehúzódnási képességéhez idősebb korban. Az átlagos vérnyomás emelkedése a nagyobb artériák falának nem lineáris stresszfeszültség viselkedése miatt emeli a PP-t, ami az artériák falában nagyobb nyomás esetén nagyobb merevséghez vezet (15).

Az MHT-ajánlás 12. táblázata (16) szerint a pulzusnyomás értéke idősekben akár ≥60 Hgmm is lehet, ami az ESC/ESH ajánlások szerint a magas szisztolés nyomás mellett egy további megnövekedett cardiovascularis (CV) rizikót jelent (17). Egyéb vérnyomásértékek szintén szóba jöhetnek, de rutinszerűen nem használtak a gyakorlatban (BP-variabilitás, centrális BP, pulzushullám-sebesség stb.) és mind IIb C evidenciával bírnak. Az ajánlások fiatalabb korosztályt nem említene, és az esetlegesen előforduló PP-eltérések jelentőségét sem. Feltehető azonban, hogy életkorral egyénileg változó ütemet mutató és az ageing markereként a PP is fokozatosan változik, míg eléri a kóros, magas cardiovascularis kockázatot jelentő 60 Hgmm-t. Az életkori változás nemi különbségeire viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, de egy szisztematikus összefoglaló cikk alapján az artériás öregedés eltérő mintázata figyelhető meg férfiak és nők körében (18).

A fizikai aktivitás a működő vázizomok ellenállásereiben jelentős mértékű dilatációt okoz, aminek eredményeként a diasztolés nyomás csökken, a pulzusnyomás tehát nő, mégis az artériás középnyomás emelkedik, mert a szisztolés nyomás nagyobb

mértékben fokozódik, mint amilyen mértékben csökken a diasztolés nyomás (19–22). Nyugalmi állapotban a megnövekedett PP általában az artériás disztenziilitás csökkenését tükrözi, különösen az időseknél, ami összefüggésbe hozható számos káros cardiovascularis következménnyel.

Belátható, hogy a PP arányos a szívből távozó pulzustérfogattal (PT), ezért a PP és HR szorzata jelezheti a perctérfogatot (23). A PP referenciaértékeiről és annak változásairól fiatalokban, különösen annak nemi különbségeiről, kevés összehasonlító adat van. Ajánlás szerint a PP fontolóra vehető (Class IIb Level C) artériás célszervkárosodásként, bár jelenleg a klinikumban és sporttudományos kutatásokban rutinszerűen nem gyakran használt paraméter. Az Európai Hypertonia Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság irányelvében nincs ajánlás a pulzusnyomásra vonatkozólag, csupán megjegyzések (24–26). Érdekes módon azonban a Pubmed-ben 9142 cikk foglalkozik a pulzusnyomással. Az elmúlt öt évben 2077 cikk jelent meg, amely jelzi, hogy a pulzusnyomás jelentősége felé egyre nagyobb figyelem fordul (1. ábra).

## Hipotézis

A fenti megfontolások és a korábbi vizsgálataink alapján (7) – amelyekben aktív fiatalok körében számos esetben találtunk magasabb vérnyomásértékeket – feltételeztük, hogy fizikailag aktív fiatalokban a pulzusnyomás is mutathat szélsőséges értékeket és nemi különbségeket is.

## Módszerek

A vérnyomás- és szívfrekvencia-méréseket összességében 68 személyen végeztük, az adatok feldolgozása során kizárásra került 4 fő, akiknek az első és második mérése közötti eltérés >10 Hgmm. Így az elemzés mintáját 64 fő (nők: n=31, férfiak: n=33) fiatal, fizikailag aktív, de rendszeresen nem intenzíven sportoló egyetemista adta.

A vérnyomásértékek és HR mérésére automata vérnyomásmérőt (Omron MIT5) használtunk a felkarra helyezve. A résztvevők a mérés előtt 30 percig nem étkeztek, nem fogyasztottak koffein-, illetve alkoholtartalmú italt és nem dohányoztak. A mé-

rések nyugodt, csendes környezetben, ülő helyzetben történtek, háromszor megismételtük őket, az első mérés előtt hosszabb megnyugvási időt hagyva (minimum 5 perc), a mérések között egy-egy percet várva, az MHT 2018. évi szakmai irányelv vérnyomásmérési módszertani javaslatára alapján (16).

A PP-t három csoportban vizsgáltuk: alacsony, normál és magas, ami szakmailag és nem a szórások alapján került elkülönítésre.

## Statisztikai elemzések

A három vérnyomásmérésből az utolsó két mérés átlagát (átlag±SD) számoltuk ki és azt használtuk a statisztikai elemzésben. A nemi különbségeket független mintás t-teszt alkalmazásával teszteltük, Hedges-féle g hatásnagyságmutató számításával. Az optimális értéktől való eltérést egymintás t-teszttel vizsgáltuk Cohen-féle d hatásnagyság mutatóval. A statisztikai elemzések során a szignifikancia rögzített szintje  $\alpha=0,05$  volt (statisztikailag szignifikáns eredmény  $p<0,05$  esetén). A statisztikai elemzéseket IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 programmal végeztük (IBM Corp. Released 2019. Armonk, NY: IBM Corp.).

## Eredmények

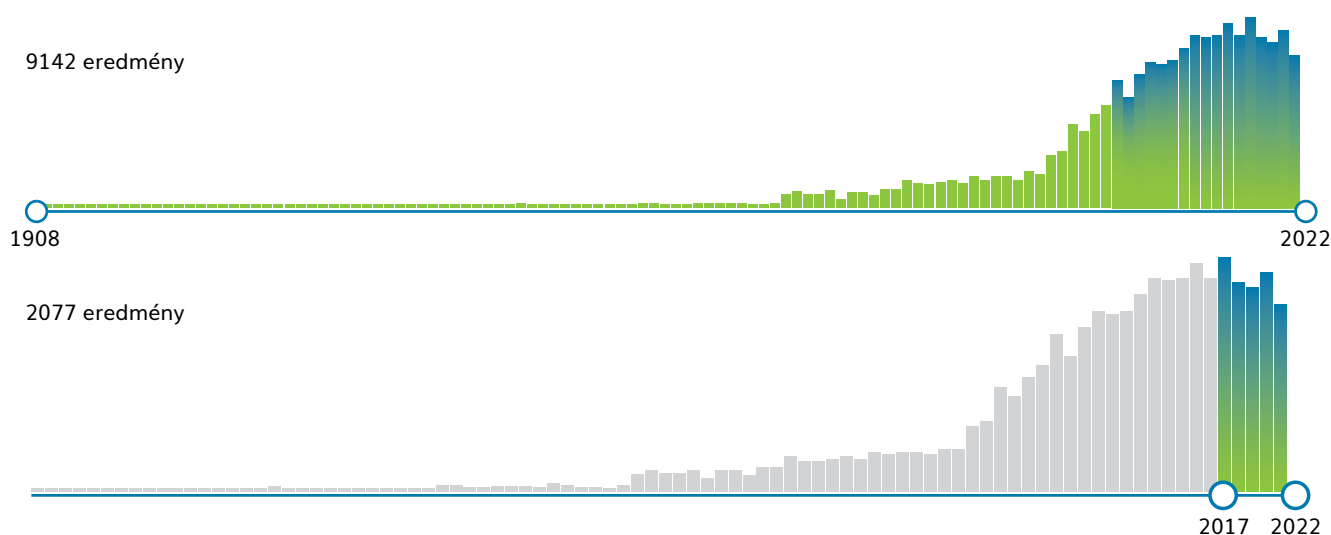
### A résztvevők életkora és testtömegindexe (BMI)

A résztvevők átlagéletkora  $23,2\pm 2,7$  év, a legfiatalabb 18, a legidősebb 28 éves volt. Átlagos testmagasságuk  $175,5\pm 11,7$  cm, átlagos testsúlyuk  $71,7\pm 14$  kg volt. A résztvevők body mass index (BMI) értékei a következők voltak: átlag  $23,1\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>, a legalacsonyabb  $17,2$  kg/m<sup>2</sup>, míg a legmagasabb  $32,7$  kg/m<sup>2</sup>. A férfiak nagyobb BMI-vel rendelkeztek ( $24,1\pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>), mint a nők ( $22,7\pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>,  $t(61)=2,806$ ;  $p=0,007$ ;  $g=0,90$ ).

### Szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek, nemi különbségek

A vizsgált mintában (N=64) a szisztolés vérnyomásérték átlaga  $118,7$  Hgmm (SD=13,4), a diasztolés értékek átlaga  $73,7$  Hgmm volt (SD=9,3). A szisztolés vérnyomás értéke szignifikánsan nem

1. ábra. 1908–2022 és 2017–2022 között megjelent cikkek száma, amely a pulzusnyomással foglalkozik



különbözött az optimálisnak tartott 120-as értéktől ( $t(63)=-0,799$ ;  $p=0,427$ ;  $d=0,10$ ), míg a diasztolés vérnyomás szignifikánsan kisebb volt, mint az optimálisnak tartott 80-as érték ( $t(63)=-5,362$ ;  $p<0,001$ ,  $d=0,68$ ).

A férfiak ( $n=33$ ) szisztolés vérnyomása szignifikánsan magasabb volt a nőkhöz ( $n=31$ ) képest ( $t(62)=5,726$ ;  $p<0,001$ ;  $g=1,43$ ), míg a diasztolés vérnyomás nem különbözött ( $t(62)=0,179$ ;  $p=0,858$ ;  $g=0,05$ ) (2. ábra).

Egyénenként vizsgálva a szisztolés vérnyomás értékeket, az optimálisnak tartott 120 Hgmm-es szisztolés vérnyomástól a személyek közel fele (51,6%; 33 fő) magasabb értéket mutatott, a férfiak nagyobb arányával (3. ábra).

Egyénenként vizsgálva a diasztolés értékeket, az optimálisnak tartott 80 Hgmm-es diasztolés vérnyomástól a személyek közel egyötöde (20,3%; 13 fő) magasabb értéket mutatott (4. ábra).

Az Európai Hypertonia Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság irányelvei szerint négy csoportba soroltuk a kapott értékeket és ez alapján is értékeltük:

- Optimális: szisztolés <120 Hgmm, diasztolés <80 Hgmm.
- Normális: szisztolés 120–129 Hgmm, diasztolés 80–84 Hgmm.
- Emelkedett normális: szisztolés 130–139 Hgmm, diasztolés 85–89 Hgmm.
- Hypertonia: legalább szisztolés 140 Hgmm, diasztolés 90 Hgmm.

A szisztolés vérnyomás a vizsgált fiatal felnőttek esetén 48,4%-ban (31 fő) optimális, 34,4%-ban (22 fő) normális, 10,9%-ban (7 fő) emelkedett és 6,3%-ban (4 fő) hypertoniás értéket mutatott. A férfiakban nagyobb arányban volt emelkedett, hypertoniás érték a nőkhöz képest (5. ábra).

A diasztolés vérnyomás a vizsgált fiatal felnőttek esetén 79,7%-ban (51 fő) optimális, 9,4%-ban (6 fő) normális, 7,8%-ban (5 fő) emelkedett és 3,1%-ban (2 fő) hypertoniás értéket mutatott. A nők viszonylag nagyobb aránya mutatott emelkedett, hypertoniás értéket (12,9%; 4 fő) a férfiakhoz képest (9,1%; 3 fő) (6. ábra).

### Pulzusnyomás- és szívfrekvencia-értékek, nemi különbségek

A pulzusnyomás átlaga 44,9 Hgmm volt ( $SD=12,6$ ). Ez az optimálisnak tartott 40 Hgmm értéktől szignifikáns mértékben nagyobb volt ( $t(63)=3,141$ ;  $p=0,003$ ;  $d=0,39$ ). A pulzusnyomás nagyobb volt a férfiakban, mint a nőkhöz képest ( $t(62)=6,075$ ;  $p<0,001$ ;  $g=1,51$ ) (7. ábra).

Egyénenként vizsgálva a pulzusnyomásértékeket, az optimálisnak tartott 40 Hgmm értéktől a személyek kétharmada (62,5%, 40 fő) magasabb pulzusnyomásértéket mutatott, a férfiak jelentősen nagyobb arányával (8. ábra).

A pulzusnyomás a vizsgált fiatal felnőttek esetén 17,2%-ban (11 fő) alacsony, 34,4%-ban (22 fő) normális és 48,4%-ban (31 fő) magas pulzusnyomásértéket mutatott. A magasabb PP döntő többsége férfiakban volt (9. ábra).

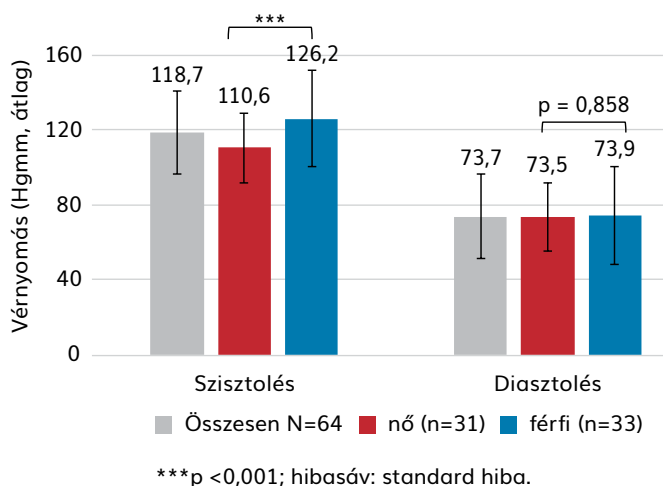
A szívfrekvencia átlaga 74,3 ütés/perc volt ( $SD=12,7$ ). Ez az érték az optimálisnak tartott 72 ütés/perctől szignifikánsan nem különbözött ( $t(64)=1,443$ ;  $p=0,154$ ;  $d=0,18$ ). A nők a szívfrekvencia nagyobb értékét mutatták a férfiakhoz képest ( $t(62)=-2,457$ ;  $p=0,017$ ;  $g=0,62$ ) (10. ábra).

Egyénenként vizsgálva a szívfrekvencia-értékeket, az optimálisnak vélt 72 ütés/perc értéktől a személyek közel fele (53,1%, 34 fő) nagyobb értéket mutatott, többségében nőkhöz képest (11. ábra).

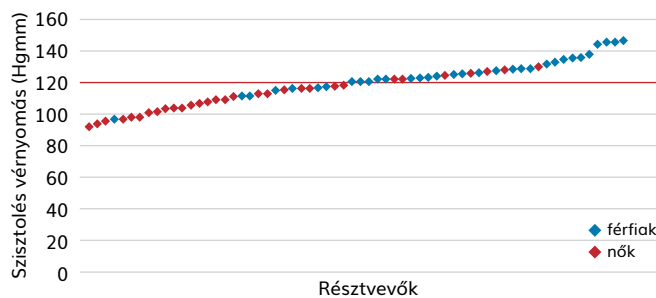
A pulzusnyomás és szívfrekvencia szorzata közvetetten jelezheti a perctérfigot, ezért ezt az értéket is kiszámoltuk. A

pulzusnyomás×szívfrekvencia átlaga 3282,5 ( $SD=895,3$ ) volt, férfiakban magasabb, mint a nőkhöz képest ( $t(62)=3,618$ ;  $p=0,001$ ;  $g=0,91$ ) (12. ábra).

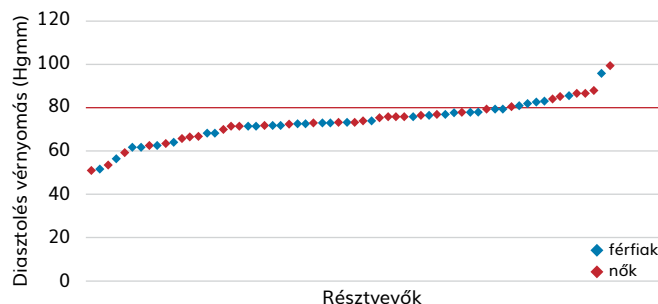
2. ábra. A szisztolés és diasztolés vérnyomás átlaga fiatal egyetemistákban, nőkhöz képest és férfiakban



3. ábra. A szisztolés vérnyomás értékei fiatal egyetemistákban (N=64). A piros vonal az ESC/ESH által megadott optimális 120 Hgmm-es értéket jelzi (24)

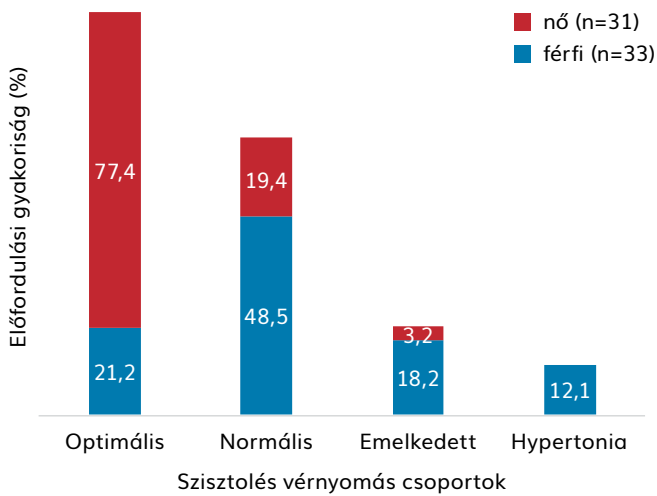


4. ábra. A diasztolés vérnyomás értékei fiatal egyetemistákban (N=64). A piros vonal az ESC/ESH által megadott optimális 80 Hgmm-es értéket jelzi (24)

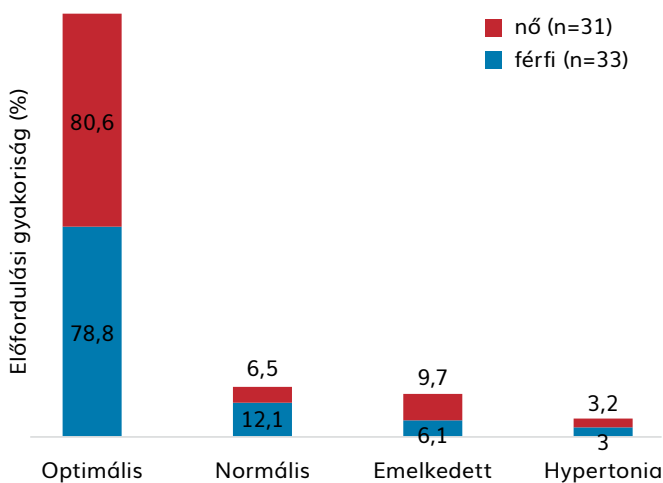




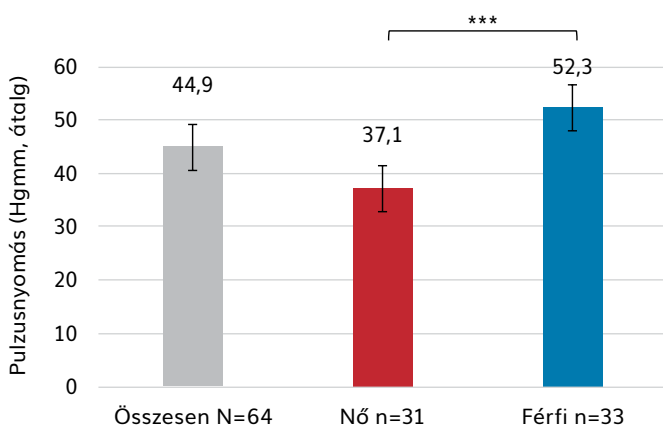
5. ábra. A szisztolés vérnyomás csoportok százalékos eloszlása fiatal nőkben és férfiakban



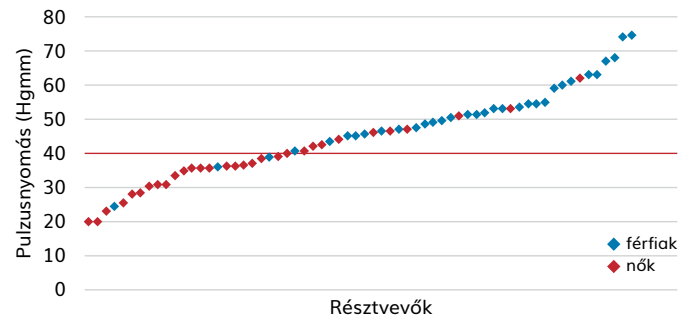
6. ábra. A diasztolés vérnyomás csoportok százalékos eloszlása fiatal nőkben és férfiakban



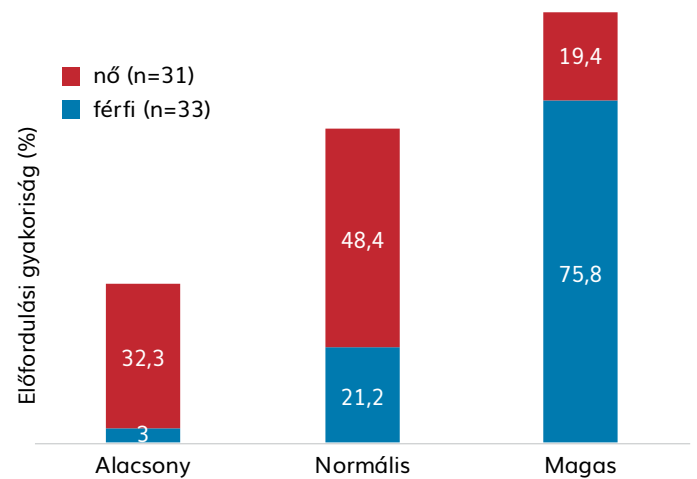
7. ábra. A pulzusnyomás átlaga fiatal nőkben és férfiakban



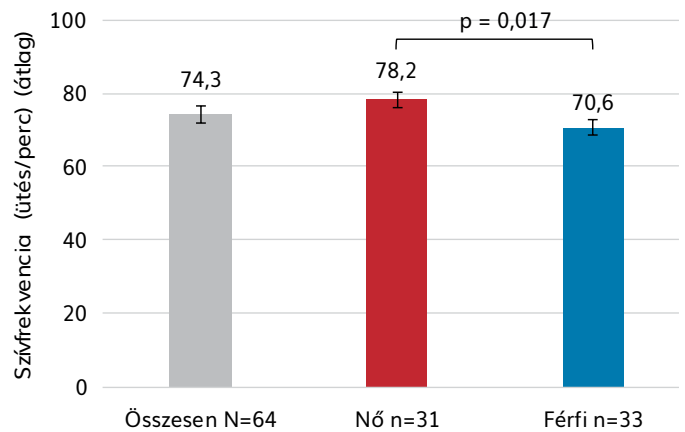
8. ábra. A pulzusnyomás értékei fiatal egyetemistákban (N=64). A piros vonal az ESC/ESH által megadott optimális 40 Hgmm-es értéket jelzi (24)



9. ábra. A pulzusnyomáscsoportok százalékos eloszlása fiatal nőkben és férfiakban

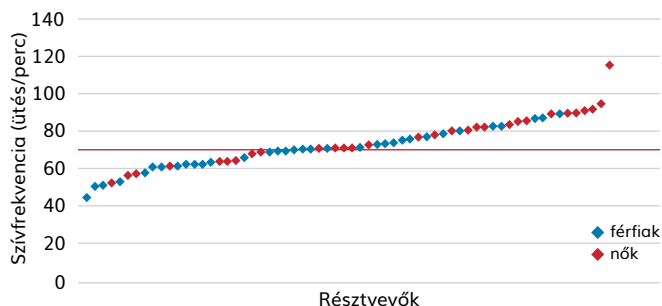


10. ábra. A szívfrekvencia átlaga fiatal nőkben és férfiakban

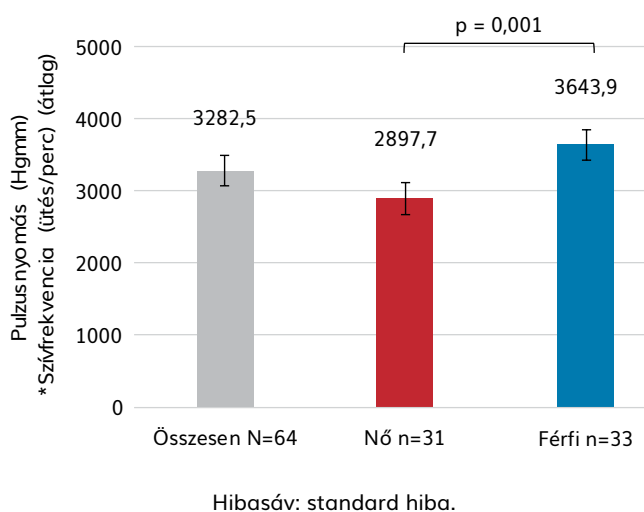


Hibásáv: standard hiba.

**11. ábra.** A szívfrekvencia értékei fiatal egyetemistákban (N=64). A piros vonal az ESC/ESH által megadott optimálisnak tartott 72-es értéket jelzi (24)



**12. ábra.** A pulzusnyomás×szívfrekvencia átlaga fiatal nőkben és férfiakban



Hibasáv: standard hiba.

## Megbeszélés

Kutatásunk eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy fontos mérni és figyelni a pulzusnyomás (PP) értékét egészséges fiatalokban, amelynek értéke különbözik nőkben és férfiakban. Vizsgálatunkban a PP értékében fiatal felnőttkorra (~25 év) és nemekre specifikus értékeket állapítottunk meg, ami azért fontos, mert a 2018-as ESC/ESH hipertoniaajánlás nem közöl „normál”-referenciaértéket. Továbbá, adataink megerősítik azt a korábbi feltételezést, miszerint fiatal nőkben a PP értéke kisebb, mint fiatal férfiakban. Ugyanakkor, a PP értéke jelentős szórást mutatott a vizsgált mintában a fiatal felnőttek közel fele magas pulzusnyomást (>45 Hgmm) mutat, a férfiak közel háromnegyede, a nők egyötöde.

## Szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek

Ma már tudományosan megalapozott, hogy a szisztolés és diasztolés vérnyomás talán a legfontosabb élettani paraméterek, amelyeket számos tényező befolyásol és számos szinten szabályozott. Még egészséges, optimális esetekben is az értékei

– többek között – az életkortól és a nemtől is függenek. Krónikusan magas értékük (hypertonia) a beteg számára évtizedekig nem észlelhető, tünetmentes („silent killer”) (5), de már korábbi metaanalízisek kimutatták, hogy az egyik vezető halálozási ok és számos megbetegedés kockázati tényezője.

Korábbi saját és mások vizsgálatai kimutatták, hogy már fiatal korban is vannak szélsőséges, magasabb vérnyomásértékek. A szisztolés és diasztolés átlagértékek többségében az optimális/normál tartományban voltak. A szisztolés vérnyomás szignifikánsan magasabb volt férfiakban. A diasztolés nyomás nem különbözött. A szisztolés értékben a fiatal felnőttek közel egyötöde mutatott emelkedett/hypertoniás értéket.

## Pulzusnyomásértékek

Ha a szisztolés nyomás magasabb, akkor feltehető, hogy a szisztolés és diasztolés értékek különbsége, a pulzusnyomás (PP) értéke is nő. Meglepő azonban, hogy az ESH/ESC/MHT (16, 17) ajánlások nem foglalkoznak részletesen a PP-vel és annak esetleges nemi és életkori különbségeivel. Mindezek miatt fontosnak tartottuk, hogy megvizsgáljuk fiatal egyetemistákban a szisztolés, diasztolés és PP vérnyomásértékeket. Bár az átlag PP-érték a normáltartományba esett, az esetek közel felében magas értéket találtunk. Az ESC/ESH/MHT (16, 17) ajánlásokban szereplő „normálértékhez” képest, összességében az egyének 48,4%-a a PP magasabb értékét mutatta, jelentős nemi különbséggel, a férfiak 75,8%-a, a nők csupán 19,4%-a. Mindez felhívja a figyelmet a vérnyomásmérés fontosságára már fiatal korban is, a nemi különbségek hangsúlyozására, a PP feljegyzésére és követésére is, különös tekintettel arra, hogy az ESC/ESH/MHT irányelvekben (16, 17), a vérnyomásérték-tartományok megállapításában nem tükröződnek a nemből és a korból adódó különbségek és ennek megfelelően a PP-ről sincs részletes ajánlás. Ennek oka az is lehet, hogy a PP számos tényező által meghatározott és ezért nehéz az egyes mechanizmusokat tisztán látni.

## A PP kóros változásai

Tudott, hogy nyugalomban, idősekben az artériás PP gyakran emelkedett, a szisztolés nyomás emelkedése miatt, amely a nagyartériák csökkent rugalmassága (compliance) miatt jön létre. A megnövekedett szisztolés, illetve pulzusnyomás önmagában is kóros, de számos egyéb tényező mellett önálló cardiovascularis rizikófaktort is jelentenek. A PP jelezheti a centrális vértérfogatot és a bal kamrai térfogatterhelést is (11, 12). Ugyanakkor, a PP összefüggést mutat a pulzustérfoggal, balkamra-kontraktilitással, aortacompliance-szel, perifériás rezisztenciával is (például: stenosisok mértéke és hossza, arteriolák összeresztmetszete). Továbbá a vérviszkózitás (polycytaemia, dehidráció) is befolyásolhatja a PP-t. Mindezen tényezők együttes hatása határozza meg az adott pillanatban mért PP értékét, ami oka lehet, hogy a PP-érték nagy szórást mutathat különböző személyekben, így a mi mintánkban is.

A fenti tények azonban felvetik annak fontosságát, hogy az adott egyénnél történő PP-változások értékelésének nagyobb jelentősége lehet, mint önmagában a PP abszolút értékének. Így például széles PP járhat az alábbi állapotokban, kórképekben: aortainsufficiencia (a regurgitációs térfogat arányában), anaemia

(emelkedett perctérfogat, csökkent viszkozitás okozta csökkent rezisztencia), hyperthyreosis, béta-1-receptor-aktiváció okozta kontraktilitásnövekedés, arteriosclerosis/stiffness (szélkánzfunkció csökken), szepszis (perifériás vasodilatatio), OSAS (sympathicotonia), gyermekgyógyászati cardiovascularis kórképek (perzisztáló Botall, BJ-sönttel kísért kórképek). Szűk PP járhat az alábbi állapotokban, kórképekben: kardiogén sokk (csökkent stroke-volumen/Ptf), vérzés (csökkent vértérfogat), aortastenosis (csökkent kiáramlás), szívtamponád (csökkent vénás visszaáramlás okozta csökkent perctérfogat), szimpatikus stimuláció okozta perifériás vasoconstrictio (perifériás vascularis ellenállás nő) (27).

Újabb japán kutatások azt is felvetik, hogy a magas PP-érték társulhat a kognitív működés zavaaraival, még akkor is, ha a szisztolés nyomás nem nő és demencia sincs jelen (28).

Mindezekon kívül számos kóros eset van (láz, aritmia), amikor a PP értéke változhat, amiért az orvosnak nagy figyelemmel kell létrehozni a differenciáldiagnózist a PP értékére vonatkozóan.

### A PP fizikai aktivitás okozta változásai

Fiatal, egészséges egyéneknél a fizikai aktivitás, sportolás esetén a PP megnő, ami önmagában is növeli a perctérfogatot (amit még tovább növel a HR növekedése). Ezért a nyugalmi ~5 l/min-ről a perctérfogat ~20-25 l/min-re vagy akár 30 l/min-re is nőhet (29, 30). Sportolás közben a szisztolés nyomás elsősorban a szimpatikus idegrendszer aktivitása révén, míg a diasztolés nyomás a perifériás erekben (redistribúció során főleg vázizomokban, bőrben) létrejövő vasodilatatio miatt jön létre (19–21, 31, 32), ami a keringési ellenállás csökkenéséhez vezet.

### Szívfrekvencia

Az irodalmi adatokkal összecsengő módon (33) a nők magasabb szívfrekvencia-értéket mutattak a férfiakhoz képest, a nők közel fele, a férfiak közel 40%-a mutatott az ideálisnak tartott 72 perc/ütésnél nagyobb értéket. Ugyanakkor kérdés, mennyire valós az általuk mért átlag-HR-érték (79,1 bpm±14,5) (33).

### PP×HR szorzat vs. perctérfogat

A perctérfogat fenntartásának két fő paramétere a pulzustérfogat és a szívfrekvencia. Tudott, hogy a pulzustérfogat (~70 ml) és HR (~72/min) szorzata adja a perctérfogatot (~5000 ml/min). Azonban humán vizsgálatokban a pulzustérfogatot nem tudjuk közvetlenül mérni, ezért számos módszer van annak indirekt mérésére, becslésére, amely módszereket kiválóan foglalja össze Végh és Reusz egy 2021-es tanulmányban (34). Ezeket a módszereket azonban nehéz a sportpályán vagy a betegágyánál alkalmazni. Ugyanakkor belátható, hogy a PP arányos a pulzustérfogattal, bár ezt az összefüggést megfelelő óvatossággal kell értékelni. Mégis, gyakorlati szempontból egy ilyen becslés hasznos lehet. Ezért kiszámoltuk a PP×HR szorzatot is (11. ábra).

Az eredmények azt mutatják, hogy a PP×HR szorzatának értékeiben is voltak szélsőséges értékek és nemi különbségek. Ez a szorzat férfiakban magasabb volt, ami jelezheti, hogy férfiakban a perctérfogat nagyobb, mint nőkben. Mindezek miatt a PP×HR értéke hasznos lehet az akut fizikai aktivitás, sportolás vagy sorozatos edzés hatására bekövetkező perctérfogat-növekedés meg-

ítélésében, mind nyugalomban, mind terhelés során (például spirometria), továbbá az akut és krónikus szív- és érrendszeri diszfunkciók kiszűrésében. Feltehető, hogy fiatal korban a fittség jele is lehet, ha az alacsonyabb diasztolés érték miatt a PP nő, míg a túl széles érték akár túledzettséget is jelezhet.

További vizsgálatok tisztázhatják a PP és PP×HR értékek jelentőségét, például különböző életmód hatására, hypertóniában, sportolás hatására létrejövő edzettségi szintekben vagy túledzettségben, s mindezek életkor- és nemfüggő alakulásában.

### A vizsgálat limitációja

A vizsgálatainkban résztvevők viszonylag alacsony száma és a mérés előtti időszakban lezajlott események pontos ismeretének hiánya miatt igyekeztünk nem levonni messzemenő következtetéseket. A mért magasabb HR oka nem tudott, aminek hátterében a vizsgálati stressz mellett, újabb kutatások felvetik, hogy a valós HR-érték magasabb lehet az optimálisnak véltől (33). Mindezek ellenére kezdeti eredményeink felhívják a figyelmet a pulzusnyomás mérésére és szükség esetén a követésre mind egészséges, mind beteg egyéneknél, valamint a nemi (és életkori) különbségek felismerésére és a mért adatok ennek megfelelő értékelésére, bár nehéz normáltartományt megállapítani, különösen a fiatalabb populációkban, és ha sikerül is, kérdés, hogy az eltérő értékeknek mi a jelentősége. Mindez további vizsgálatok tárgya lehet.

### Következtetések

Vizsgálataink alátámasztották feltételezésünket, miszerint a fizikailag aktív, egészségesnek mutató fiatalokban nemcsak a szisztolés vérnyomás (7), hanem a pulzusnyomás is mutathat szélsőséges értékeket és nemi különbségeket is. Méréseink kibővítve, referenciaértéket adhatnak a nemre, korcsoportra specifikus különböző vérnyomásértékek tekintetében, ami azért fontos mert az ESH/ESC/MHT (16, 17) ajánlások nem foglalkoznak részletesen a korra és nemre jellemző vérnyomásértékekkel, különös tekintettel a pulzusnyomás értékeire. Továbbá, adataink kontrollként szolgálhatnak cardiovascularis betegségben szenvedők és az intenzív edzést végző sportolók vizsgálata során nyert adatokhoz és lehetővé teszik további hipotézisek tesztelését. Ez azért is fontos és izgalmas feladat, mivel a pulzusnyomás értékének kialakulásában számos tényező és mechanizmus játszik szerepet, amiknek egy adott pillanatban egy adott egyénre vonatkozó szummázatát észleljük, mérjük. Az adott korcsoportnál értékelt PP-eltérések mellett előnyökről/kockázatokról nem mindig áll rendelkezésre kellő ismeret (adat, evidencia), ami akár magyarázhatja, hogy a pulzusnyomás tekintetében nincs állásfoglalás az ESC/ESH/MHT ajánlásokban, kivéve időskorban a >60 Hgmm feletti értéknél igazolt az emelkedett cardiovascularis kockázat.

### Támogatás

Magyar Hypertonia Társaság-2020, Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Tématerületi Kiválósági Programok finanszírozásában valósult meg (2020-4.1.1- TKP2020), TKP2020-NKA-17, TKP2021-EGA-37, számú pályázati projektek és MTA Post-Covid 2021-34.

## Irodalom

- Pearce RM. The Relation of Lesions of the Adrenal Gland to Chronic Nephritis and to Arteriosclerosis; an Anatomical Study. *J Exp Med* 1908;10:735-44. <https://doi.org/10.1084/jem.10.6.735>
- Barrow WH. Cerebralsymptoms in hypertension. *Cal West Med* 1930;33:887-8.
- Lezaic V, Marinkovic J, Milutinovic Z, et al. Recording blood pressure and eGFR in primary care after the Belgrade screening study. *Ren Fail* 2018;40:160-9. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1450759>
- Anyagbui EI, Dharnidharka VR. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:131-51. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.011>
- Kiss I, Kékes E. Magyar Hypertonia Regiszter. *Orv Hetil* 2014;155:764-8. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29924>
- Flynn JT. The Hypertensive Adolescent. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1074-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.02800319>
- Pató A, Németh Z, Járari Z, et al. Nem minden fiatal, sportoló egyetemista él optimális vérnyomással. A 2019. évi Májusi Mérési Hónap (MMM19) eredményei. *Hypertonia&Nephrologia* 2020;24:121-5. <https://doi.org/10.33668/HN.24.014>
- Olexó Z, Zsirai Z, Seres L, et al. A magas vérnyomás betegség előfordulása a középiskolai tanulók körében az NNK iskola-egészségügyi jelentések és a KSH statisztikai adatok elemzése alapján. *Magyar Sporttudományi Szemle* 2021;22:91 [Absztrakt]
- Doherty TM, Hu A, Salik I. Physiology, Neonatal. 2022 Apr 28. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539840/>
- Elzinga G, Westerhof N. Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Circ Res* 1973;32:178-86. <https://doi.org/10.1161/01.res.32.2.178>
- Selvaraj S, Steg PG, Elbez Y, et al. Pulse Pressure and Risk for Cardiovascular Events in Patients With Atherothrombosis: From the REACH Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:392-403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.084>
- Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005;103:419-28. <https://doi.org/10.1097/0000542-200508000-00026>
- Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.308>
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.6.1410>
- Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure- a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:975-84. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01108-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01108-1)
- Farsang Cs, Járari Z (szerk.). A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia & Nephrologia* 2018;22:S1-S36. Available from: <https://bit.ly/3EuNTpC>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>. Erratum in: *Eur Heart J* 2019;40:475.
- Skurnick JH, Aladjem M, Aviv A. Sex differences in pulse pressure trends with age are cross-cultural. *Hypertension* 2010;55:40-47. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139477>
- Lewis SF, Taylor WF, Graham RM, et al. Cardiovascular responses to exercise as functions of absolute and relative work load. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;55:1314-23. <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.5.1314>
- Koller A, Huang A, Sun D, et al. Exercise training augments flow-dependent dilation in rat skeletal muscle arterioles. Role of endothelial nitric oxide and prostaglandins. *Circ Res* 1995;76:544-550. <https://doi.org/10.1161/01.res.76.4.544>
- Sun D, Huang A, Koller A, et al. Enhanced NO-mediated dilations in skeletal muscle arterioles of chronically exercised rats. *Microvasc Res* 2002;64:491-6. <https://doi.org/10.1006/mvre.2002.2450>
- Balogh L, Molnár A, Jenei Z, et al. Bevezetés a sportdiagnosztikába. Debrecen: Campus Kiadó; 2015.
- Koenig J, Hill LK, Williams DP, et al. Estimating cardiac output from blood pressure and heart rate: the liljestrand&zander formula. *Biomed Sci Instrum* 2015;51:85-90.
- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-83. <https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2677>
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:243-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936>
- Homan TD, Bordes S, Cichowski E. Physiology, Pulse Pressure. 2021 Jul 15. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482408/>
- Mizuhara R, Mitaki S, Takamura M, et al. Pulse pressure is associated with cognitive performance in Japanese non-demented population: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2022;22:137. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02666-6>
- King J, Lowery DR. Physiology, Cardiac Output. 2021 Jul 23. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470455/>
- CDC. Physical activity and Health. A report of the surgeon general. Chapter 3. Physiologic responses and long-term adaptations to exercise. 1996. p. 61-80. Available from: <https://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/pdf/chap3.pdf>
- Dörnyei G, Monos E, Kaley G, et al. Regular exercise enhances blood pressure lowering effect of acetylcholine by increased contribution of nitric oxide. *Acta Physiol Hung* 2000;87:127-38.
- Michalis M, Finn KJ, Podstawski R, et al. Differences in cardiorespiratory responses of young and senior male endurance athletes to maximal graded exercise test. *Physiol Int* 2020;107:444-54. <https://doi.org/10.1556/2060.2020.00032>
- Avram R, Tison GH, Aschbacher K, et al. Real-world heart rate norms in the Health eHeart study. *NPJ Digit Med* 2019;2:58. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0134-9>
- Végh A, Reusz S. Korszerű perctérfigat-monitorozási módszerek pontossága és precizitása. *Hypertonia&Nephrologia* 2021;25:69-76. <https://doi.org/10.33668/HN.25.007>

## REFERÁTUM

## Polipillstratégia a másodlagos cardiovascularis megelőzésben

Castellano JM, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387(11):967-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>

A polipill a másodlagos gyógyszeres védekezés kulcsgyógyszereit tartalmazza: aszpirint 100 mg, ACA-gátló ramiprilt (2,5, 5, 10 mg), atorvasztatint 21–40 mg dózisban. 2499 beteget random két csoportba osztva 36 hónapig kísérték. Az elsődleges infarktust elszedő 118 (9,5%) beteg a polipillcsoportban volt, míg 156 (12,0%)

a szokásos kezelésben részesült. Másodlagos kulcsemény 8,2, illetve 11,7%-ban fordult elő. Infarktus után a polipill jelentősen csökkenti a hátrányos cardiovascularis eseményeket.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Onkonefrológiai kitekintő

VÁRADY Tímea, SZLOVÁK Edina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A daganatos betegek kezelésében elért áttörő eredmények okozta javuló életkilátás és hosszabb túlélés miatt egyre nagyobb jelentőségű az új típusú gyógyszeres onkoterápiák kapcsán kialakuló rövid és hosszú távú szövődemények, mellékhatások pontosabb megismerése. A daganatos betegek kezelése során a kemoterápiát követően kialakuló két leggyakoribb életveszélyes szövődemény az akut veseelégtelenség (AVE) és a tumorlízis-szindróma (TLS), amely miatt minden esetben nefrológus bevonása szükséges. Az onkológiai terápiás paletta szélesedésével egyre szerteágazóbb nephrotoxicus mellékhatásprofilal kell számolnunk. Jelenleg még mindig a konvencionális kemoterápiák a leggyakrabban alkalmazott tumorellenes terápiák, ezért ezen gyógyszerek használatával kapcsolatos vesezövődemények megismerése és megelőzési lehetőségeinek ismerete kiemelkedő jelentőségű, azonban az új típusú immunterápiák és a molekulárisan célzott terápiák eddig ismeretlen mechanizmusú mellékhatásaival és nephrotoxicus hatásával is számolnunk kell a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ezáltal a multidiszciplináris megközelítést igénylő onkológiai gondozás során a nefrológusok is egyre nagyobb szerepet kapnak, így egy új szubspecialitás, a klinikai onkonefrológia megjelenése figyelhető meg.

**Kulcsszavak:** kemoterápia, immunterápia, tumorlízis-szindróma, nephrotoxicitas, akut veseelégtelenség, glomerulonephritis

## An onconeurology outlook

Várady T, Szlovák E, Dolgos Sz.

**Summary** – Due to the improved life expectancy and longer survival in patients with cancer caused by the breakthrough results achieved in the treatment of cancer, it is of increasing importance to know more precisely the short- and long-term complications and side effects that arise in connection with new types of oncotherapies. During the treatment of patients with cancer, the two most common life-threatening complications that could develop after chemotherapy are acute renal failure and tumor lysis syndrome, which requires nephrology consultation in all cases. Meanwhile the therapeutic palette in oncology is developing, we have to count with an increasingly diverse nephrotoxic side effect profile. Currently, conventional chemotherapy is still the most commonly used anti-tumor therapy, therefore it is extremely important to learn about the kidney complications associated with the use of these drugs and the potential prevention strategies, however, we also have to take into account the nephrotoxic effects of new types of immunotherapies and molecularly targeted therapies in everyday clinical practice. As a result of the multidisciplinary approach, nephrologists also play an increasingly important role in oncology care, and the appearance of a rapidly evolving new subspecialty, called clinical onconeurology, can be observed.

**Keywords:** chemotherapy, immunotherapy, tumor lysis syndrome, nephrotoxicity, acute kidney injury, glomerulonephritis

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AALK = anaplastic lymphoma kinase

BCL2 = B-cell lymphoma 2 gene

BCR-ABL = génszekvencia

BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CTLA4 = cytotoxic T lymphocyte antigen 4

EGFR = epidermal growth factor receptor

FGFR = fibroblast growth factor receptor

HER = human epidermal growth factor

MEK = mitogen activated protein kinase

## Levelező szerző:

Dr. Dolgos Szilveszter  
Szent Margit Kórház,  
Nefrológiai Osztály;  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
E-mail: [dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu](mailto:dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.023>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):222-8.

mTOR = mammalian target of rapamycin  
 PD1 = programmed cell death protein 1  
 PDGFR = platelet derived growth factor receptor  
 PDL1 = programmed cell death ligand 1  
 SLAMF7 = signaling lymphocytic activation molecule 7  
 TKI = trypsin kinase inhibitor  
 VEGF = vascular endothelial growth factor  
 VEGFR-R = vascular endothelial growth factor receptor

## Akut veseelégtelenség daganatos betegekben

A daganatos betegségek terápiájában elért ugrásszerű fejlődés és a betegek javuló túlélése következtében egyre gyakrabban szembesülünk a daganatos betegek körében kialakuló akut veseelégtelenséggel, amely szoros összefüggést mutat a betegek mortalitásával, illetve a későbbi krónikus veseelégtelenség kialakulásával, ami nagyban befolyásolhatja a későbbiekben alkalmazható tumorelles terápiát is. A következőkben a leggyakoribb akut vesekárosodáshoz vezető folyamatokat összegezzük röviden.

### Praerenalis akut veseelégtelenség

Messze a leggyakoribb mechanizmus a praerenalis akut veseelégtelenség (AVE), amelynek hátterében leginkább a standard kemoterápiás szerek vagy a radioterápia okozta hányinger, hányás, volumenvesztés és következményes csökkent vesepperfúzió áll. Az immuncheckpoint-inhibitorok okozta súlyos colitis, illetve hypadrenia szintén jelentős intravasculáris hypovolaemiához, következményes vesekárosodáshoz vezethet. Szintén gyakori a tumorasszociált hypercalcaemia okozta vesekárosodás. A hypercalcaemia hátterében egyfelől a malignus alapbetegség (myeloma multiplex [MM], metasztatikus kissejtes tüdő-, emlő-, világos sejtveserák, lymphoma) talaján kialakult osteolyticus csontlaesiók, másfelől a (paraneoplasztikus) PTH-related peptid fokozott termelése állhat. A hypercalcaemia renalis vasoconstrictióhoz, illetve renalis diabetes insipidushoz (DI), poliuriához (kalciumdepozíció okozta csökkent aquaporin-2-csatorna kihelyeződése a gyűjtőcsatornában), következményes volumenvesztéshez, vesefunkcióromláshoz vezet.

### Postrenalis veseelégtelenség

Postrenalis veseelégtelenség általában a kismedencei besugárzás folytán az ureterek környékén kialakuló fibrosis talaján alakul ki, de kiterjedt kismedencei metasztázisok, előrehaladott húgyúti daganatok, prostata-, illetve cervixfolyamat is okozhatja. Postrenalis obstrukció esetén szükséges a vizeletdeviálás megoldása hólyagkatéter, double J ureterkatéter, esetleg transrenalis drén behelyezésével. Kismedencei folyamatok esetén gyakori és aluldiagnosztizált eltérés a nem dilatatív obstruktív uropathia, amelynek hátterében az ureter involváltsága, oedemája és az egyidejűleg fennálló súlyos volumenhiány áll.

### Renalis okok

A különböző renalis okok, az etiológiától függően, többféle klinikai formában nyilvánulhatnak meg.

### Akut tubularis necrosis

Renalis okok közül az egyik leggyakoribb a toxin okozta akut tubularis necrosis (ATN).

A vesét károsító exogén toxinok közül ki kell emelni a CT-kontrasztanyagokat, amelyek használata daganatos betegekben különösen gyakori, illetve bizonyos kemoterápiás szereket, mint például a ciszplatin, ifoszfamid, foszkarnet, nagy dózsisú metotrexát.

*Endogén toxinok* okozta ATN fordulhat elő súlyos hemolízisben vagy rhabdomyolysisben, illetve gyors tumorsejt-prolifерációval járó, leginkább agresszív hematológiai malignomák mellett vagy épp a terápiára való gyors tumorsejtszétérés miatt kialakult tumorlízis-szindróma (TLS) esetén.

### Paraproteinek

Messze a leggyakoribb etiológia a myeloma multiplex esetén 20-50%-ban előforduló *cast nephropathia*, amely a fentiekhez hasonlóan intraluminalis elzáródást okoz az immunoglobulin-könnyűláncok és Tamm–Horsfall-proteinek kicsapódásával a tubulusokban, elsősorban a felszálló Henle-kacsban.

A második leggyakoribb eltérés a *könnyűlánc- (AL-) amyloidosis*, főleg a lambda-könnyűláncok glomerulusban való strukturált lerakódásával. A kóros mértékben termelődő immunoglobulinok mellett a *glomerularis betegségek* számos formáját is létrehozhatják (monoklonális immunoglobulin-lerakódási betegség – MIDD, proliferatív glomerulonephritis monoklonális IgG-depozitumokkal – PGNMID, immuntactoid glomerulonephritis, fibrillaris glomerulonephritis, C3 glomerulopathia, cryoglobulinaemiás glomerulonephritis).

A proximális tubulusokban történő (főleg kappa-) könnyűlánc-lerakódás pedig *Fanconi-szindrómát* hozhat létre. Amennyiben a háttérben álló plazmasejt-dyscrasia nem teljesíti egyértelműen egy malignus hematológiai kórkép kritériumait, akkor a létrejött vesepatológiai eltéréseket összefoglalóan MGRS-nek (monoclonal gammopathy of renal significance) hívjuk.

### Egyéb okok

Egyéb okok közé tartozik a metasztatikus esetek több mint 5%-ában előforduló *tumorasszociált thromboticus microangiopathia (TMA)*, leggyakrabban gyomor-, emlő- vagy tüdőmalignitás esetén. Szintén gyakori a kemoterápia-asszociált TMA, de a két eltérő entitás okozta TMA-asszociált vesekárosodás elkülönítése rendkívül fontos (*1. táblázat*).

A veseállomány közvetlen *tumoros infiltrációja* a legtrikább renalis okok közé tartozik. Leggyakrabban lymphomás, illetve leukaemiás esetekben fordul elő új keletű proteinuria, haematuria

### 1. táblázat. A tumorasszociált és a kemoterápia-asszociált TMA elkülönítése (1, 2)

	Tumorasszociált TMA	Kemoterápia-asszociált TMA
Metasztatikus betegség	90%-ban jelen van	nem jellemző
Fenotípus	TTP	HUS – vesére lokalizált TTP
DIC	15%-ban van	nincs
Átlagéletkor	60 év	40 év
Tünetek kezdete	21 nap	8 nap
Terápia	plazmaferézisre (PLEX) nem reagál	alacsony ADAMTS-13-szint esetén jó válasz PLEX-re; kiváltó gyógyszer elhagyása

### 2. táblázat. A TLS laboratóriumi és klinikai diagnózisa (a kezelés kezdete előtt három nappal vagy azt követő hét napon belül) (4)

Laboratóriumi diagnózis	Klinikai diagnózis
Legalább két tényező jelenléte 24 órán belül	Laboratóriumi diagnózis és egy az alábbiak közül
<ul style="list-style-type: none"> <li>• húgysavszint 25%-os emelkedése vagy &gt;476 <math>\mu\text{mol/l}</math></li> <li>• káliumszint 25%-os emelkedése vagy &gt;6 mmol/l</li> <li>• foszfátszint &gt;2,1 mmol/l gyerekekben, illetve &gt;1,45 mmol/l felnőttekben</li> <li>• korrigált kalciumszint &lt;1,75 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szérumkreatinin-emelkedés &gt;1,5-szeres alapérték</li> <li>• oliguria, &lt;0,5 ml/kg/h 6 órán át</li> <li>• szívritmuszavar vagy hirtelen halál</li> <li>• görcstevékenység, neuromuscularis irritabilitás, laryngospasmus, bronchospasmus, Chovstek- vagy Trousseau-jel</li> </ul>

és AVE klinikumával. A eset érintő metasztázisok leggyakrabban melanoma malignum, tüdő-, emlő- vagy gyomorrák esetén fordulnak elő a veseállomány diffúz tumoros infiltrációjával. Képzővizsgálattal a vesék tömegessé válása, megnagyobbodása vagy kétoldali multifokális nodulusok megjelenése jellemzi.

Vesecarcinoma esetén végzett sebészeti beavatkozáshoz kapcsolódóan az AVE előfordulása 40-60%. Radikális nephrectomia magasabb, míg parciális nephrectomia alacsonyabb kockázattal jár AVE szempontjából. Az AVE a későbbi krónikus veseelégtelenség (KVE) kockázatát is egyértelműen növeli (3).

A nephrotoxicus kemo/immun/target terápiai gyógyszerek hatásait külön részletezzük.

#### Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-szindróma egy potenciálisan életveszélyes, onkológiai sürgősségi állapot. A jelentős tumorsejtszétérés következtében hyperkalaemia, hyperphosphataemia, hyperurikaemia és hypocalcaemia alakul ki. A TLS lehetőség szerinti megelőzése, illetve korai felismerése és megfelelő kezelése segíthet kivédeni a súlyos szövődmények, így a szívritmuszavarok, görcsrohamok, vesepótló kezelést igénylő akut veseelégtelenség, illetve a beteg esetleges halálának bekövetkeztét.

TLS során a tumorsejtekből kiáramló ionok és nukleinsavak mennyisége meghaladja a vesék kiválasztókapacitását. A felszabaduló nukleinsavak a xantinoxidáz hatására húgysavvá alakulnak, végső soron a vesetubulusokban húgysav, kalcium-foszfát és xantinkristályok kicsapódása, tubulusobstrukció jön létre, a hyperurikaemia emellett pedig renalis vasoconstrictióhoz és gyulladásos állapothoz is vezet. A magas foszfátszint szintén kalciumkicsapódást, a következményes hypocalcaemia tetaniát, görcsrohamokat okozhat, a hyperkalaemia pedig életveszélyes ritmuszavarokhoz vezethet. A TLS rizikóját a tumoros folyamat és a beteg egyéni érzékenysége együttesen határozzák meg. Hajla-

mosító tényezőnek számít az eleve beszűkült vesefunkció, magasabb húgysavszint (446  $\mu\text{mol/l}$ ), magasabb foszfátszint (1,45 mmol/l), a volumendeplició, a savas kémhatású vizelet, illetve a nephrotoxicus ágensek egyidejű jelenléte. A TLS előfordulása hematológiai malignus kórképekben a leggyakoribb, amelyet a daganatos betegség kiterjedése, a tumorsejt-proliferáció mértéke, illetve a tumorelles kezelésre való válaszkészség befolyásol (4). A potenciálisan TLS-hez vezető újabb terápiai lehetőségek közül a venetoclax (BCL2-inhibitor), a rituximab, az obinutuzumab (anti-CD20), a nivolumab, a pembrolizumab (anti-PD-1), a dinaciclib és az alvocidib (ciklindependens kinázinhibitor), illetve a CAR-T-sejt terápia emelendő ki (2. táblázat).

A TLS okozta akut vesekárosodás egyértelmű összefüggést mutat a várható klinikai kimenetellel, a kórházi halálozási rizikót 10-szeresére, míg a hat hónapos halálozási rizikót az ötszörösére emelheti (5). Mindezek alapján egyértelmű a TLS megelőzése és hatékony kezelésére való törekvés jelentősége.

A megelőzés egyik sarokköve az agresszív parenteralis folyadékpótlás a glomerularis filtráció növelése, a vizeletáramlás fokozása érdekében, a cél-vizeletmennyiség 80-100 ml/m<sup>2</sup>/h (6). Ennek fenntartásához kacsdiuretikum adása lehet szükséges, illetve mindenkor törekedni kell a beteg „túltöltésének” elkerülésére. (A thiazidok húgysavszintet emelő hatásuk miatt nem javasoltak.) A korábban széles körben elterjedt vizeletalkalizálás a kalcium-foszfát-kicsapódás fokozása miatt nem ajánlott. A másik sarkalatos megelőzési lehetőség a húgysavszint csökkentése. A xantinoxidáz-gátló allopurinol hatékonyan akadályozza meg új húgysavmolekulák keletkezését, alacsony és közepes rizikójú betegek körében alkalmazása rutinszerűen javasolt normális húgysavszint esetén a tumorelles kezelés kezdete előtt 24-48 órával. Hátránya lehet számos gyógyszer-interakció, a gyakori allergiás reakciók (akár akut interstitialis nephritis is), a xantinszint emelése miatt a xantin intratubularis kicsapódása, illetve a vesefunkcióra szükséges dóziskorrektió.

A febuxostat egy szelektív xantinoxidáz-gátló gyógyszer kevesebb interakcióval, amely nem igényel dózismódosítást, azonban jóval drágább készítmény. A harmadik húgysavcsökkentő készítmény a raszburikáz, egy rekombináns húgysav-oxidáz, amely a húgysavat vízdékony allantoinra bontja. Nagy rizikójú betegeknél alkalmazása rutinszerűen javasolt, illetve a gyors hatáskezdet miatt magas húgysavszinttel rendelkezőkben ez a preferált készítmény. Jelentős mellékhatása a glükóz-6-foszfát-deficiencia esetén kialakuló súlyos hemolízis, amelynek szűrése javasolt az alkalmazást megelőzően (7). Tartós oliguria, folyadékúterhelés, terápiarefrakter hyperkalaemia, hyperphosphataemia melletti tünetes hypocalcaemia, illetve  $5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  fölötti Ca $\times$ P szorzat fölött vesepótló kezelés szükséges. A folyamatos sejtsejtés miatt kialakult hyperkalaemia esetén a „hagyományos” hemodialízissel történő káliumszint gyors korrekciója után a folyamatos vesepótló kezelés fenntartása preferált (8).

## A konvencionális kemoterápia nephrotoxicus hatása

Az onkológiai terápiák gyors fejlődése, az új típusú terápiák megjelenése ellenére a konvencionális kemoterápiás szerek továbbra is igen széles körben használatosak a rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelése során. Ezen szerek nephrotoxicus hatása régóta ismert, AVE-t okozhatnak tubuluskárosodás, tubulointerstitialis nephritis, glomerularis betegségek, thromboticus microangiopathia és egyéb károsodás révén, valamint hosszú távú vesefunkció-romlást, krónikus veseelégtelenséget, elektrolitzavarokat is előidézhetnek. A nephrotoxicus hatás következtében kialakult vesekárosodás jelentősen befolyásolhatja a további kemoterápiás kezelés folytatását, a beteg túlélési esélyét, valamint a beteg klinikai vizsgálatokban való részvételének lehetőségét is (9) (3. táblázat).

### 3. táblázat. A leggyakoribb kemoterápiás szerek mellékhatások szempontjából fontos tulajdonságai, valamint a nephrotoxicitás megelőzési lehetőségei (9–13)

Gyógyszer neve	Vesekárosodás típusa	Előfordulási gyakoriság	Megelőzési lehetőségek, kezelés
<b>Platinavegyületek</b>			
Ciszpaltin	nonoliguriás AVE, hypomagnesaemia, KVE, Fanconi-szindróma, distalis RTA, TMA, sóvesztő szindróma, enyhe proteinuria	20–30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2–4 l fiziológiás sóoldat 4–6 óra alatt beadva</li> <li>– magnéziumpótlás</li> <li>– mannitoladás magas vérnyomás és nagy dózisu ciszpaltin adása esetén</li> <li>– Na-thioszulfát</li> </ul>
Carbopaltin	AVE, KVE, hypomagnesaemia, Fanconi-szindróma, TMA	10–15%, eGFR-függő dozírozás	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hidrálás</li> <li>– magnéziumpótlás</li> </ul>
Oxaliplatin	AVE, TMA, hypokalaemia	<5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hidrálás</li> <li>– elektrolitzavar rendezése</li> </ul>
<b>Antimetabolitok</b>			
Metotrexát	intratubularis kristályképződés, afferens arteriola vasoconstrictio nonoliguriás AVE	30–50%, dózisdependens	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> <li>– vizeletkatalizálás</li> <li>– a metotrexát kiválasztását gátló szerek elhagyása (NSAID, porbenicid, penicillin)</li> <li>– leucovorin, glucarpidáz adása</li> <li>– hemodialízis (high-flux HD)</li> </ul>
Pemetrexed	AVE (ATN), progresszív interstitialis fibrosis, nephrogen DI, distalis RTA, KVE	>20% (45 ml/perc alatt kontraindikált)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– NSAID elhagyása</li> <li>– hidrálás</li> <li>– folsav adása</li> <li>– B<sub>12</sub> adása</li> </ul>
Gemcitabin	TMA	1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hemodialízis, plazmacsere</li> <li>– eculizumab</li> </ul>
<b>Alkilálószer</b>			
Ciklofoszfamid	haemorrhagiás cystitis (acrolein), hyponatraemia, mikroszkópos haematuria, hólyagtumor	15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> <li>– Mesna (50 mg/kg/nap)</li> <li>– hipotóniás oldatok kerülése, szoros szérumelektrolit-monitorozás</li> </ul>
Ifoszfamid	AVE (ATN), haemorrhagiás cystitis, Fanconi-szindróma (főleg foszfátvesztés), KVE	10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> <li>– Mesna</li> </ul>
Bendamustin	ATN, diabetes insipidus, Gitelman-szindróma	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
Melfalan	AVE, SIADH	20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
Nitrozourea (carmustin, streptozotocin)	AVE	igen magas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
Trabecitidin	rhabdomyolysis, AVE	<1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
<b>Egyéb</b>			
Doxorubicin	podocytopathia, proteinuria, TMA		
Mitomycin C	KVE, TMA+hypertonia		
Vinca alkaloidok	SIADH, TMA		



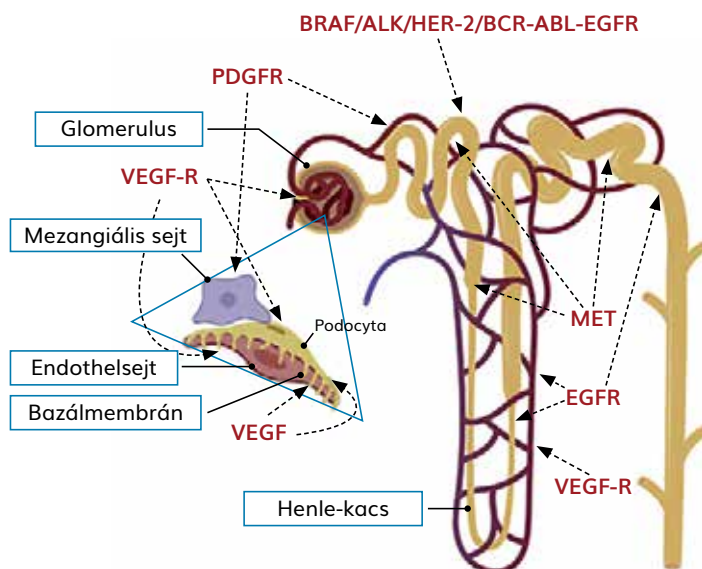
A betegek körében észlelhető nephrotoxicitás előfordulása valószínűleg alábecsült a szérumkreatinin-alapú vesefunkció-mérés alapján (9). Egyelőre azonban más labor diagnosztikai eszköz a mindennapi gyakorlatban nem áll rendelkezésünkre, további randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek szenzitív biomarkerek azonosítása céljából. A szérum-cisztatin-C például egy használható alternatív marker lehet a metotrexát dozírózása során a nephrotoxicitás korai monitorozására (14). Más vizsgálatban a vizelet-NGAL-szint és vizelet-csúcs-cisztatin-C-koncentráció alapján azonosíthatók voltak az akut vesekárosodásra nagy rizikójú betegek (15).

## Új típusú terápiák nefrológiai aspektusa

### Molekulárisan célzott terápiák

A molekulárisan célzott terápiák olyan, a tumorsejtekben fokozott fehérjeexpresszió és fehérjeaktivitás gátlásán alapulnak, amelyek támogatják a daganatsejtek proliferációját és/vagy túlélését. A célzott terápia során főleg növekedésfaktor-receptorokat, tirozinkináz-receptorokat és jelátviteli útjaik komponenseit támadják, főként monoklonális antitestekkel, illetve kis molekulású gátlókkal. Ezek az újabbnál újabb daganatellenes gyógyszerek hatékonyabb kezelési módot biztosítanak a daganatos betegek számára, azonban a vesére gyakorolt potenciális mellékhatásuk miatt az onkológusok és a nefrológusok együttműködése szükséges a rövid és hosszú távú szövődmények elkerülése érdekében. A célzott molekuláris terápia kifejezés megtévesztő lehet, sok gyógyszer ugyanis nem rendelkezik specificitással és szelektivitással, és több célpontra is hatnak, akár az egészséges vesében, bőrben, szív- és érrendszerben is. Ennek oka, hogy olyan membránfehérjéket és intracelluláris jelátviteli útvonalakat céloznak meg, amelyek a daganatos sejtekben és a normálsejtekben is megtalálhatók (16) (1. ábra) (4. táblázat).

**1. ábra.** A nefron és a molekuláris célpontok elhelyezkedése a vesében. A nephrotoxicus hatás a gátolt célmolekulától függ (16)



### Immunterápiák

#### Proinflammációs citokin alapú daganatterápiák

A citokinek a sejt-sejt közötti kommunikációért felelősek, amelyek közül egyesek proapoptotikus vagy antiproliferatív aktivitás útján gátolják a tumorsejteket. Az IFN-alfa és az IL-2 alapú immunterápiák mérsékelt klinikai hatékonysággal és jelentős toxicitással jellemezhetők, így használatuk is egyre kiszorul a klinikai gyakorlatból. Az IL-2 metasztatikus melanoma, illetve előrehaladott világos sejtveserák kezelésében elfogadott. Jellemző mellékhatása a kapilláris leak szindróma, amely alacsony vérnyomással és tüdőödémával, akut vesekárosodással jár. Az IFN-alfa-terápia hajlas sejtveserák kezelésében használható. Thromboticus microangiopathiát okozhat, illetve podocytasérülés nyomán MCD-t és FSGS-t idézhet elő nephrosisszindróma klinikumával (20).

#### Immunellenőrzőpont-gátló terápia

Az immunellenőrzőpont-gátló (immunecheckpoint inhibitor – ICI) terápia során a daganatsejtek által is kiváltott, normális esetben csak a saját egészséges sejtek védelmére szolgáló természetes immunszuppressziót gátolva (a gátlás gátlásaként), citotoxikus T-sejt-aktiválást eredményez, amelynek következtében az immunrendszer képes hatékonyan fellépni a daganatsejtek ellen, elpusztítva azokat. Ez a terápiás csoport, mivel nem szelektív, nem csak a daganatos szövetekre hat. A leggyakrabban kialakuló mellékhatások a normális szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg. Az első ilyen eset például az ipilimumab mellett kialakult nephrosisszindróma volt, amelynek hátterében biopszia során lupusnephritishez hasonló elváltozás igazolódott (21). Az immunellenőrzőpont-gátló szerek egyre szélesebb körű használata mellett az akut vesekárosodás gyakorisága 2-4%, amely az esetek több mint 80%-ában akut interstitialis nephritis. Az akut vesekárosodás rizikófaktorai az alacsonyabb kiindulási eGFR-érték, más szerveket érintő immunreakcióval összefüggő nemkívánatos események, májbetegség, magas vérnyomás, protonpumpagátló, NSAID és antibiotikum szedése, valamint kombinált immunellenőrzőpont-gátló szer használata. Az ICI által okozott akut interstitialis nephritis (AIN) diagnózisához a vizelet rutinvizsgálata nem elegendő, a pontos diagnózishoz vesebiopszia szükséges. A biopszia indikációjának felállítása szakmai vita tárgyát képezi a különböző társszakmák között, a kockázat-haszon mérlegelése alapján egyes szakmai társaságok a terápia megkezdését biopszia nélkül is javasolják. Az AIN diagnózis felállításában egyéb noninvazív vizsgálati módszerek segíthetnek, mint például a CRP és a vizelet-RBP (retinolkötő fehérje) vizsgálata, illetve egyéb, remélhetőleg a klinikai gyakorlatban használható biomarkerek vizsgálata is folyamatban van (vizelet-TNF, vizelet-IL-9). AIN kezelése során fontos a kiváltó gyógyszerek átmeneti felfüggesztése, valamint az egyéb nephrotoxicus gyógyszerek elhagyása, amellyel legtöbbször jó terápiás válasz érhető el. ICI-terápia mellett ritkábban, de glomerularis károsodás lehetőségére is gondolnunk kell. Nephrosis- vagy nephritiszindrómával járó nagyszámú esetközlésről tudunk: pauci immun GN, IgA-nephropathia, anti-GBM-betegség, C3 glomerulopathia, lupusnephritis, MCD, FSGS, membranous nephropathia formájában (22).

#### 4. táblázat. Leggyakoribb molekulárisan célzott terápiás célpontok és gyógyszerek nephrotoxicus hatása (16–19)

Célpont	Gyógyszer	Vesekárosító hatás	Kezelés
VEGF-gátlás, angiogenezist gátló gyógyszerek	bevacizumab	proteinuria, magas vérnyomás, TMA, akut interstitialis nephritis, egyéb glomerulonephritis, podocytopathia (MCD, FSGS)	ACE-gátló, ARB-adás, vérnyomás-monitorozás, dóziscsökkentés
Multitarget tirozinkináz-gátlók (TKI)	szunitinib, szorafenib, vandetinib, ponatinib	proteinuria, magas vérnyomás, TMA, akut interstitialis nephritis, elektrolitzavarok, akut veseelégtelenség	ACE-gátló, ARB-adás, vérnyomás-monitorozás, dóziscsökkentés
EGFR (TKI)	erlotinib, gefitinib, cetuximab	hypomagnesaemia, hypocalcaemia, minimal change GN, IgA-nephropathia, immunkomplex GN	célzott terápia felfüggesztése, immunszuppresszió
HER2	trastuzumab	kardiotoxicitás, magas vérnyomás, hypokalaemia, (nincs direkt renalis mellékhatása)	antihipertenzív gyógyszerek
FGFR (TKI)	erdafitinib, lucatanib	hyperphosphataemia, calciphylaxis, magas vérnyomás, TMA	dózisredukció, foszfátkötők, acetazolamid
BCR-ABL (TKI)	imatinib, dasatinib	AVE, KVE, Fanconi-szindróma, TMA, nephrosisszindróma	dózisredukció, terápia felfüggesztése
Bruton-féle TKI	ibrutinib	interstitialis nephritis	terápia felfüggesztése
BCL-2-inhibitor	venetoclax	tumorlízis-szindróma, AVE	hidrálás, allopurinol, raszburikáz
mTOR-inhibitor	everolimus, temsirolimus	magas vérnyomás, proteinuria, hypophosphataemia, hyponatraemia, akut vesekárosodás	ACE-gátló, ARB
ALK-inhibitor	crizotinib, certinib	veseciszták, hasmenés, hányás, AVE, proteinuria, haematuria, hypophosphataemia	dózisredukció

#### CAR-T-sejt terápia

A CAR-T-sejt terápia jelentősége egyre növekszik, amely során a beteg T-sejtjeit összegyűjtik és szelektív tumorspecifikus receptorokat (kiméaantigén-receptorokat – CAR) helyeznek a felszínükre. A módosított immunsejteket a beteg vérébe visszajuttatva (CAR-T-sejt terápia) azok képesek felismerni és elpusztítani a daganatos célsejteket. Kiemelkedő hatékonyság mellett egyedi toxicitási tulajdonság jellemzi ezen szereket, szisztémás hyperinflammációs kórképeket okozhatnak változatos mechanizmussal létrejövő vesekárosodás mellett. Akut vesekárosodás főleg akut tubularis károsodás, valamint praerenalis azotaemia kialakulásával jön létre. A leggyakoribb toxicitási reakció a citokinvihar szindróma (cytokine release syndrome), amelyre magas láz, alacsony vérnyomás, hypoxia, többszervi elégtelenség, akut veseelégtelenség, neutropenia, infekciós komplikációk jellemzők. A citokinvihar szindróma kezelése főként szupportív, vazopresszorok, intravénás folyadékterápia, súlyos esetekben anti-IL-6-terápia, tocilizumab, siltuximab és kortikoszteroid adása jön szóba. A haemophagocytás lymphohistiocytosis/macrophagaktivációs szindróma (HLH/MAS) egy kóros citotoxikus lymphocita- és macrophag-sejtfunkciózavar, amely megnövekedett mennyiségű gyulladáshoz vezető citokinintermelést indukál és immunmediált többszervi elégtelenséghez, akut vesekárosodáshoz vezet. Klinikailag magas láz, neurológiai változások, többszervi elégtelenség, magas ferritin-, LDH-, CD25-, IFN-gamma- és IL-6-, valamint alacsony fibrinogénszint, végeredményben ma-

gas halálzási kockázat jellemzi. Kezelése során anti-IL-6-terápia és kortikoszteroid adása, terápiás válasz hiányában etopozid és intrathecalis cytarabin válhat szükségessé. A vesében hemodinamikai okból tubuluskárosodást, glomerulonephritist, akut interstitialis nephritist okozhat (23) (5. táblázat).

#### Összefoglalás

A daganatos betegségek javuló túlélésével egyre gyakoribb az AVE kialakulása és ezzel együtt a hosszabb távú nefrológiai gondozás igénybevétele a betegek kezelése során. Hangsúlyozni kell a magas rizikójú betegek azonosítását az AVE megelőzése érdekében, valamint az életet veszélyeztető tumorlízis-szindrómára való hajlam rizikóbecslése is kiemelt jelentőségű. A preventív stratégiák közül fontos a vesefunkció felmérése a terápia bevezetése előtt, illetve a tumorelles terápiai alkalmazása során a megfelelő vesedózis alkalmazása. Fontos tudni, hogy a becsült glomerularis filtrációs ráta egyes speciális klinikai helyzetekben, mint például túlsúly, AVE, pontatlan lehet. Általánosan elmondható, hogy a folyadékpótlás jelentősége hypovolaemia esetén alapvető, valamint a nephrotoxicus gyógyszerek (NSAID, kontrasztanyagok, aminoglikozidok) mielőbbi elhagyása szükséges. A dialíziskezelés egyéni mérlegelése során figyelembe kell venni a kezeléssel járó életminőség-változást, a daganatos betegség kiterjedtségét, a kemoterápia kuratív vagy palliatív jellegét, a kemoterápiára adott választ, a beteg ECOG-státuszát, a társbetegségeket, valamint a beteg életkorát és általános állapotát.

### 5. táblázat. Az immunterápiák főbb típusai és az ehhez kapcsolódó vesekárosodás klinikai jellemzői, illetve hisztológiai tulajdonságai (24)

Immunterápia típusa	Klinikai jellemző	Akut vesekárosodás típusa
<b>Immunellenőrzőpont-gátlók</b> PD1-gátló: nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab PDL1-gátló: atezolizumab, avelumab, durvalumab SLAMF7-gátló: elotuzumab CTLA4-gátló: ipilimumab	AVE, nephritis/nephrosis szindróma, elektrolitzavarok, tumorlízis-szindróma	akut interstitialis nephritis (80%) glomerularis betegségek
<b>CAR-T-sejt terápia</b> – tisagenlecleucel – axicabtagneclisoleucel	citokinvihar, HLH/MAS	akut tubuluskárosodás
<b>Proinflammációs citokinek</b> – nagy dóziszú IL-2 – IFN-alfa	kapilláris leak szindróma, hypertonia, proteinuria	akut tubuluskárosodás, TMA, minimal change GN, FSGS

Az immunterápia és a molekulárisan célzott terápia esetében a mellékhatások az immunrendszer működésébe való beavatkozás miatt változatosak és speciális megközelítést igényelnek. A molekulárisan célzott terápia sokszor kombinációban kerülnek alkalmazásra hagyományos kemoterápiával együtt, így növelve a nephrotoxicitás esélyét. Az AVE etiológiájának felderítése és a szupportív terápia alkalmazása, beleértve a veseptlő kezelést is, multidiszciplináris együttműködést tesz szükségessé a társszakmák között.

**Megjegyzés:** Összefoglalónk alapját az alább is hivatkozott, 2021-ben az *Advances in Chronic Kidney Disease* folyóiratban megjelent cikksorozat egyes részei képezték (3, 4, 9, 16, 24, 25).

### Irodalom

1. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):195-205. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182603598>
2. Elliott MA, Letendre L, Gastineau DA, Winters JL, Pruthi RK, Heit JA. Cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia: an important diagnostic consideration. *European Journal of Haematology* 2010;85(1):43-50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01448.x>
3. Gudsoorkar P, Langote A, Vaidya P, Meraz-Muñoz AY. Acute Kidney Injury in Patients With Cancer: A Review of Onconephrology. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):394-401.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.008>
4. Barbar T, Jaffer Sathick I. Tumor lysis syndrome. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):438-46.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.007>
5. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leukemia & Lymphoma* 2010;51(2):221-7. <https://doi.org/10.3109/10428190903456959>
6. Zafrani L, Canet E, Darmon M. Understanding tumor lysis syndrome. *Intensive Care Medicine* 2019;45(11):1608-11. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05768-x>
7. Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2012;38(4):663-80. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.008>
8. Agha-Razii M, Amyot SL, Pichette V, Cardinal J, Ouimet D, Leblanc M. Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clinical Nephrology* 2000;54(1):59-63. PMID: 10939758.
9. Gupta S, Portales-Castillo I, Daher A, Kitchlu A. Conventional Chemotherapy Nephrotoxicity. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):402-14.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.08.001>
10. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International* 2008;73(9):994-1007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002786>
11. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003;4(6):889-901. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.6.889>
12. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006;11(6):694-703. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694>
13. Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology* 2017;100:16-19. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.030>
14. Barreto JN, McClanahan AL, Rule AD, Thompson CA, Frazee E. Incorporating Cystatin C to Predict Methotrexate Elimination in Patients with CNS Lymphoma and Suspicious Renal Function. *Case Reports in Hematology* 2018;2018:7169897. <https://doi.org/10.1155/2018/7169897>
15. Sinna, Altaf és Mos A. Serum and Urinary NGAL and Cystatin C Levels as Diagnostic Tools for Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Current Pharmaceutical Design* 2019;25(10):1122-33. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190516080920>
16. Kala J, Salman LA, Geara AS, Izzedine H. Nephrotoxicity From Molecularly Targeted Chemotherapeutic Agents. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):415-428.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.003>
17. Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G Jr, Cohen E, Deray G, Dooley M, Humphreys B, Lichtman S, Rey J, Scotté F, Wildiers H, Sprangers B. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015;26(8):1677-84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv136>
18. Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, Tendulkar K. Renal Toxicities of Targeted Therapies. *Targeted Oncology* 2015;10(4):487-99. <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0368-7>
19. Markóth C, File I, Szász R, Bidiga L, Balla J, Mátyus J. Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis. *Renal Failure* 2021;43(1):335-9. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1874985>
20. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, Rodríguez-Ruiz ME, Ponz-Sarvisse M, Castañón E, Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer* 2019;120(1):6-15. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>
21. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, Reich HN. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2017;70(4):581-5. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.04.026>
22. Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, Maillet D, Souquet PJ, Dalle S, Koppe L, Fouque D. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *European Journal of Cancer* 2021;147:29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.005>
23. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature reviews. Clinical Oncology* 2017;15(1):47-62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
24. Manohar S, Jhaveri KD, Perazella MA. Immunotherapy-Related Acute Kidney Injury. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021;28(5):429-37.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.07.006>
25. Gudsoorkar P, Sise ME, Jhaveri KD. Onconephrology: The Growth of Cancer-Kidney Connection. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021;28(5):391-3. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.12.003>

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Élettörténet és hypertonia – avagy: hol kezdődhet a cardiovascularis prevenció?

SOMOGYI Éva

Medicard '99 Egészségügyi Szolgáltató Bt., Eger

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A pszichoszociális stressz és a hypertonia kapcsolata évtizedek óta vizsgálatok tárgya – a stressz és a sympathicoadrenalis aktiváció szerepe a hypertonia patogenezisében központi jelentőségű, mégsem állíthatjuk, hogy a stresszok mennyisége és a vérnyomás között egyszerű lineáris összefüggés van. Az egyének válaszreakciója a különböző stresszhelyzetekben szélsőségesen különbözhet, a stresszorokra adott válasz a személyiség struktúrájától nagymértékben függ. De vajon örökletes vagy szerzett tulajdonságok szabják meg a stresszválaszt? Hogyan befolyásolják ezt a negatív életesemények? Veleszületett tulajdonságoknak vagy a tanult viselkedésmintáknak van meghatározó szerepe? Befolyásolható-e mindez, és ha igen, akkor hogyan?

**Kulcsszavak:** pszichoszociális stressz, hypertonia, sympathicoadrenalis aktiváció, negatív életesemények, gyermekkori negatív életesemények, epigenetika

**Life history and hypertension – or: where can cardiovascular prevention begin?**

Somogyi É.

**Summary** – The relationship between psychosocial stress and hypertension has been the subject of research for decades. Stress and sympathicoadrenal activation play a central role in the pathogenesis of hypertension, yet we cannot state that there is a linear relationship between the amount of stress and blood pressure. The response of individuals to stressful situations can be extremely different, and the response to stressors is highly dependent on personality structure. But do hereditary or acquired traits determine the stress response? How do negative life events affect this? Do innate traits or learned patterns of behavior play a key role? Can it be influenced and, if so, how?

**Keywords:** psychosocial stress, hypertension, sympathicoadrenal activation, negative life events, adverse childhood experiences, epigenetics

## A pszichoszociális stressz, a hypertonia és a cardiovascularis betegségek kapcsolata

A pszichés stressz a szív- és érrendszeri betegségek egyik fő kockázati tényezője (1). A tény, hogy a krónikus stressz, a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely (HPA) és a szimpatikus idegrendszer (SNS) aktivációja, a csökkent vagustónus és a magas vérnyomás összefüggének egymással, negyedszázada ismert (2). Stressz hatására a szervezet két fő stresszútvonala, a HPA-tengely és az SNS aktiválódik. A HPA-tengely aktiválása kortizolszekréciót eredményez a mellékvesekéregben és ennek következtében megnövekedett intravasculáris térfogatot, míg az SNS catecholaminok elválasztását növeli a mellékvesekéregben, aminek eredményeként emelkedik a pulzusszám, csökken a szívfrekvencia-variabilitás. Mind a HPA-tengely, mind az SNS aktiválása inzulinrezisztenciához, vérnyomás-emelkedéshez és fokozott koagulációhoz vezethet (3).

Bár a tapasztalatok az összefüggést egyértelműen jelezték, az idevonatkozó kutatások, ismételt metaanalízisek az elmúlt két évtized során ellentmondásos eredményeket mutattak. Egyes vizsgálatok egyértelmű összefüggést találtak a hypertonia és a pszichoszociális stressz között, míg mások ezt nem igazolták. Egy

2007-es metaanalízis során hét tanulmányból 52 049 személy adatait elemezték. Az akut, stresszel járó életeseményeket három tanulmány vizsgálta, egyik tanulmányban az akut negatív életesemények növelték a magas vérnyomás kockázatát, két másik vizsgálatban ez nem igazolódott. Hét tanulmányból öt szignifikáns összefüggést talált a krónikus stressz és az emelkedett vérnyomás között, ebből három számolt be a stresszre adott affektív válasz jelentős többletkockázatáról. Megállapították, hogy önmagában az akut stressz valószínűleg nem kockázati tényező a hypertoniabetegség kialakulásában, viszont a krónikus stressz és különösen a stresszre adott maladaptív reakciók valószínűbb okai a tartós vérnyomás-emelkedésnek (4).

Egy 2010-től 2014 áprilisáig terjedő, 21 cikket magában foglaló irodalmi áttekintésben a pszichoszociális stresszorok hat kategóriáját vizsgálták: munkahelyi stressz, személyiség, mentális egészség, lakhatási problémák, társas támogatottság (illetve annak hiánya) és az alvás minősége. Számos megállapítás összhangban volt a korábbi irodalmi adatokkal, és a pszichoszociális stressz-hypertonia összefüggés hátterében álló közvetítő és moderáló tényezőkre vonatkozó eredmények (mint például az alvás minősége) új szempontokkal bővítették az ismereteinket (5).

**Levelezési cím:**

Dr. Somogyi Éva

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

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.024>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):229-35.

Egy 2016-os metaanalízisben 11 tanulmány 5696 résztvevőjének adatait összesítve arra következtettek, hogy a tartós pszichoszociális stressz növeli a magas vérnyomás esélyét, és a magas vérnyomásos betegeknél magasabbnak találták a pszichoszociális stressz mértékét a normotenzív betegekhez képest. Ezen túlmenően a stressz fokozta az aritmiák kockázatát (6).

Négyszázhetvenkilenc, eredetileg egészséges személy esetében vizsgálták a laboratóriumi körülmények között létrehozott mentális stressz és a kortizolválasz, valamint a hipertonia összefüggéseit. A mentális stresszhatásokra adott kortizolválasz jelentős egyéni eltéréseket mutatott. Hároméves követés után összefüggést mutattak ki a stresszválasz intenzitása és a hipertonia között. Ezek az adatok is alátámasztották azt az elképzelést, hogy a kortizolválasz – a hypothalamus-hypophysis-mellékvese funkció indexe – az egyik lehetséges mechanizmus, amelyen keresztül a pszichoszociális stressz magas vérnyomás kialakulásához vezethet (7).

A sympathicoadrenalis aktiváció, mai tudásunk szerint, döntő szerepet játszik a magas vérnyomás patofiziológiájában (8). A pszichoszociális stressz sokféle ok és körülmény következménye lehet. A *stressz élménye (érezelt stressz) az egyén személyes tapasztalása*, a létrejövő fiziológiai mechanizmusok viszont azonosak, bár egyénekenként eltérő intenzitásúak.

Egy 118 000 személy adatait összesítő kohorsz tanulmány megállapította, hogy a magasabb pszichoszociális stressz (amelynek összetevői az érezelt stressz, vagyis a stresszélmény, az életeseemények és a pénzügyi nehézségek okozta stressz összesített pontszáma) szignifikánsan összefügg a halálozással, a cardiovascularis megbetegedésekkel, coronariabetegséggel és stroke-eseményekkel (9).

Az Isfahan Cohort Study másodlagos elemzése során vizsgálták az érezelt stressz különböző tartományait és azok szerepét a hipertonia kialakulásában. A magas stressz-szintű egyéneknél 38%-kal nagyobb valószínűséggel alakult ki hipertonia. Az érezelt stressz területei, amelyek szignifikáns korrelációt mutattak: munkahelyi konfliktus, munkahelyi bizonytalanság, interperszonális konfliktus, a szexuális élet és a mindennapi élet nehézségei mindkét nemben, valamint a pénzügyi problémák férfiaknál. A tanulmány eredményei hangsúlyozzák a stresszforrás azonosításának szükségességét, amelyek alapján a magas vérnyomás kezelésére szolgáló közösségi alapú stratégiák kidolgozásra kerülhetnek (10).

Speciális betegcsoportokban is számos vizsgálatot végeztek: például a terhességi hipertonia kialakulásában is bizonyított az élet során elszenvedett kumulatív stresszterhelés szerepe. A magasabb összetett stresszpontszámmal rendelkező résztvevőknél nagyobb valószínűséggel alakult ki terhességi hipertonia az ismert kockázati tényezőktől függetlenül (11).

A megfigyelések arra utalnak, hogy a közelmúltbeli veszteségek okozta stressz a magas vérnyomás kezelése során a terápia hatékonyságának csökkenésével járhat (12).

## A szorongás, depresszió és a hipertonia kapcsolata

A szorongás és a depresszió a magas vérnyomáshoz hasonlóan része lehet a pszichoszociális stresszorokra adott maladaptív válasznak. A szorongás az egyik legelterjedtebb pszichiátriai állapot felnőtteknél. Keresztmetszeti és longitudinális vizs-

gálatok egyaránt összefüggést mutatnak a magas vérnyomás kialakulásának kockázata és a szorongásos rendellenességek spektruma között, beleértve a generalizált szorongást, poszttraumás stressz zavart és a pánikbetegséget (13).

Továbbá a szorongás és a magas vérnyomás közötti összefüggés kétirányúnak tűnik: a hypertoniás betegek nagyobb valószínűséggel szoronganak és a szorongásos betegeknél fokozott a magas vérnyomás kialakulásának kockázata (14).

A depresszió prevalenciája is magasabb a hypertoniás betegeknél – hasonlóan a szorongáshoz, a depresszió és a magas vérnyomás kapcsolata is kétirányú. A mögöttük meghúzódó összetett mechanizmusok közül a viselkedési válasz és a patofiziológiai válasz kulcsfontosságúak. A maladaptív viselkedési válasz egyes elemei (káros szokások), például a dohányzás, alkoholfogyasztás, inaktivitás és diétahibák, hypertoniára hajlamosítanak. Másrészt a patofiziológiai választ ugyanazok az élettani utak közvetítik, beleértve a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és a szimpatikus idegrendszer aktivációját, a vagustónus csökkenését és a kóros immunválaszt (8).

Egy követéses vizsgálatban megerősítették, hogy a krónikus stresszterhelés hozzájárul a vérnyomás emelkedéséhez, és a depresszív hangulat is része a stresszorokra adott nem adaptív válasznak (15).

A lehetséges közvetítő a pszichoszociális stressz és a magas vérnyomás között az angiotenzin-II – mint neurogén szabályozópeptid. Jól ismert cardiovascularis hatásai mellett az angiotenzin-II az AT(1)-receptor stimulációján keresztül pleiotrop hatást fejt ki, szerepet játszik a stresszre adott reakciók szabályozásában, a cerebrovascularis áramlás szabályozásában és a gyulladáshoz vezető folyamatokban. A megnövekedett agyi AT(1)-receptor-aktivitás a stresszre adott túlzott szimpatikus és hormonális válaszreakciókkal jár. A krónikus stressz növeli a keringő angiotenzin-II szintjét. Ez a mechanizmus állati és humán vizsgálatokból ismert (16).

Az INTERHEART tanulmány szerint a pszichoszociális stressz az akut szívinfarktusos esetek hozzávetőleg 30%-ában szerepet játszik. A pszichoszociális stressz károsan befolyásolja az autonóm idegrendszert és hormonális homeosztázist, metabolikus eltéréseket, inzulinrezisztenciát, gyulladást és endotheldiszfunkciót eredményezve. Ezenkívül a stressz gyakran társul önpusztító viselkedéssel és a gyógyszerelés be nem tartásával (17).

A poszttraumás stressz zavar (PTSD) ismertén növeli a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát. A prérifarkas vizelet szaglási ingere patkányoknál stresszorként (PS) használatos a PTSD modellezésére. A PS-nek kitett patkányok a kontrollállatokhoz képest szignifikánsan nagyobb hypertoniás választ mutattak. A PS, amelyet a PTSD kísérleti modelljeként használnak, potenciózza az angiotenzin-II által kiváltott magas vérnyomást, és az állatok a szorongás viselkedéses jeleit mutatják. A háttérben a keringésben, valamint az agy szorongással és vérnyomás-szabályozással kapcsolatos területein megnövekedett RAS-aktivitás és a gyulladáshoz vezető markerek stimulálása valószínűsíthető (18).

## A stresszre adott válasz egyéni különbségei

A sok egybecsengő adat mellett miért mutatnak egyes vizsgálatok eltérő eredményeket? A könnyen mérhető biometrikus paraméterek vonatkozásában (nem, életkor, BMI, dohányzás, iskolai végzettség stb.) viszonylag egyszerűen tudunk beteg-

csoportokat összehasonlítani – ugyanakkor ezen paraméterek szerinti illesztett összehasonlítás semmit sem mond a résztvevők személyiségstruktúrájáról. *A krónikus stressz, és különösen a stresszre adott maladaptív reakciók (amelyek a személyiség-gel szorosan összefüggenek) valószínűbb okai a tartós vérnyomás-emelkedésnek.* Az eddigiekből is kitűnik, hogy a személyiségjegyek közül a depresszióra való hajlam, a szorongás, a stresszélmény növeli a hipertonia kockázatát (19).

Mindannyiunk gyakorlatában vannak olyan betegek, akik szélsőséges érzelmi megterhelés ellenére is megőrzik a testi-lelki egészségüket, míg mások a mindennapi élet kihívásait is elviselhetetlen stresszorként élik meg. Miért különbözünk ennyire abban, ahogyan a stresszre reagálunk? Örökletes vagy inkább szerzett tulajdonságok mentén szerveződik a stresszválasz?

### Örökletesség, genetikai polimorfizmus

Erről a témáról állatkísérletes és humán vizsgálatokból is vannak ismereteink. Az ISIAH (herited stress-induced arterial hypertension) patkánytörzsre a neuroendokrin és veseszabályozó rendszerek stresszre adott, genetikailag meghatározott fokozott válaszreakciója jellemző, így megfelelő modell a stressz által kiváltott hipertonia kialakulásában szerepet játszó genetikai és fiziológiai mechanizmusok megismeréséhez. A gének kódoló- és szabályozó régióiban egynukleotidos polimorfizmusok (SNP-k) befolyásolhatják a transzkripció sebességét és a translációs hatékonyságot, módosíthatják a kódolt fehérje működését, és bizonyos esetekben betegségek kialakulását idézhetik elő. A genomszekvenálás során az ISIAH patkányokban 158 SNP-t tártak fel, amelyek csak a hipertoniás patkányok genotípusában vannak jelen. Ezek az SNP-k új molekuláris célpontok lehetnek a stressz által kiváltott magas vérnyomás terápiás megközelítésében (20).

Az ISIAH patkánytörzs egyedeiben mind a sympathico-adrenalis, mind a hypothalamus-hypophysis-mellékvese rendszer megnövekedett reaktivitása mutatható ki különböző stresszorokra: emocionális stresszhatásra nő az epinefrintartalom a mellékvesékben, emelkedik a vérplazma epinefrin- és noradrenalin-koncentrációja. Számos adat arra utal, hogy az agyi RAS-alapaktivitás fokozódik, és ez szerepet játszik a hipertoniás állapot kialakulásában. A központi idegrendszer RAS-blokádja a vérnyomás csökkenését eredményezte a kísérleti állatokban. Úgy tűnik, hogy a perifériás aldosteron és az angiotenzin-II nem elegendő a krónikus magas vérnyomás kialakulásához, ha a központi idegrendszeri RAS gátolt. Az ISIAH patkánytörzs egyedei „élő” bizonyítékai annak, hogy a fokozott stresszválaszra való genetikai hajlam perzisztáló artériás magas vérnyomás kialakulásának oka lehet. Élettani szempontból „a patológia a fejben van”: a fokozott stresszreaktivitás kezdetben az agy szabályozó-funkciójának megváltozását jelenti, amelyekkel a neuroendokrin rendszer összetevőinek változásai (RAS, sympathico-adrenalis és hypothalamus-hypophysis-adrenocorticalis) társulnak. A hormonális „koktél” összetevői az adrenalin, noradrenalin, a glükokortikoidok, az aldosteron és az angiotenzin II. E hatások összjátéka jelenti a genetikailag meghatározott fokozott stresszreaktivitásra való hajlamot (21).

Humán vonatkozásban is vannak adatok a munkahelyi stressz és a glükokortikoidreceptor-gén (GR) polimorfizmusának kölcsönhatására az essentialis hipertoniában. Egy eset-kontroll vizsgálatban 196 essentialis hipertoniás férfiban határozták

meg a GR-gén BCL1 és G678S genotípusait. A CG/GG genotípusban pozitív kapcsolatot figyeltek meg a GR BCL1 gén CC genotípusával összehasonlítva. A GR BCL1 gén és a foglalkozási stressz közötti kölcsönhatás mutatható ki: a CG/GG genotípus jelenléte munkahelyi stressz átélése esetén növeli az essentialis hipertonia kockázatát (22).

További ismert genetikai tényezők, mint például az FK506-kötő fehérje 5 (FKBP5) és a G-protein-kapcsolt I-es típusú CRH-receptor (CRHR1), erősen befolyásolják az egyéni stresszreaktivitást (23).

Létezik olyan evolúcióbiológiai koncepció, miszerint a természetes alarm rendszerünk élesre hangolása (fokozott veszélyérzékelés) szelekciós előnyt jelenthetett a túlélés szempontjából, ami egy logikus magyarázat lehet arra, hogy miért van jelen ilyen sokféle – a szimpatikus aktivációt fokozó – polimorfizmus a populációban.

### Epigenetikai tényezők, negatív életesemények

A genetikai polimorfizmus mellett az epigenetikai mechanizmusok szintén szerepet játszanak a stresszválasz alakulásában – bármely életkorban, beleértve a magzati fejlődés időszakát is. Az epigenetika tárgykörébe tartozik minden, a gének expresszióját befolyásoló folyamat. Egy adott gén jelenléte nem garantálja az általa kódolt tulajdonság megjelenését – a gén expresszióját különböző mechanizmusok módosítják. Ilyen lehetséges epigenetikai mechanizmus például a hisztonfehérjék acetilációja, a telomerázaktivitást befolyásoló tényezők vagy a DNS metilációja. A stresszválasz intenzitása szempontjából ezek a mechanizmusok meghatározók. Az epigenetikai módosulások az életmód, az életesemények hatására mind kedvező, mind kedvezőtlen irányban változhatnak. Az epigenetikai módosulások jelentősége a stresszreakcióban és a stresszes eseményeket követő egészségügyi problémák kialakulásában egyre nyilvánvalóbbá vált az elmúlt évtizedben végzett vizsgálatokban, különösen a stressztengely, az immunrendszer és a transzmitterek fehérjéit kódoló gének esetében. Az életmód az epigenetikai mechanizmusokon keresztül (lásd: telomerázaktivitás) bizonyítottan befolyásolja az élettartamot (24–27).

#### Negatív életesemények hatása a magzati fejlődés során

Az epigenetikai mechanizmusokon túlmenően ismert a stresszhormonok direkt szervkárosító hatása is. Állatkísérletes modellben, ha az anyát stresszhatás éri a terhesség során, emelkedik az anyai kortizolszint, amely a placentán átjutva kimutatható strukturális változásokat idéz elő a magzati agyban: csökken a hippocampus és az amygdala mérete, és csökken a közöttük lévő neuronális összeköttetések száma, valamint kimutathatóan csökken a magzati agy glükokortikoidreceptorainak denzitása. Ezek az eltérések a megszületett utódban a későbbi életkorban is perzisztálnak, és igazoltan intenzívebb stresszválaszkészséggel járnak együtt. Ráadásul ez a megnövekedett válaszkészség facilitálja az új, ismeretlen stresszorra adott stresszreakciót is. Stressz okozta hippocampalis volumencsökkenést humán megfigyelések is megerősítik.

Egy tanulmányban olyan kongói terhes anyákat és újszülötteket vizsgáltak, ahol a terhesség során az anyák háborús traumát éltek át – a vizsgálat tárgya a HPA-tengely aktivációjának szintje, illetve a glükokortikoidreceptorgén- (NR3C1) metiláció változásai voltak – a megszületett csecsemőkben kimutathatók voltak a HPA-tengely génjeinek epigenetikai módosulásai (28).

A várandósság során különböző környezeti stresszhatások befolyásolják a felnőtt utódok vérnyomását. A Raine kohorsz 957 vizsgálati alanyánál viszont meglepő eredményre jutottak: a terhesség alatti anyai stressz szignifikánsan összefüggött a korai gyermekkori BMI-vel, de a feltételezéssel ellentétben alacsonyabb nyugalmi szisztolés vérnyomást találtak a fiatal felnőtt utódokban (29).

2018 októberéig 24 publikáció metaanalízisét végezték el a praenatalis stressz, a BMI, vérnyomás, vércukor- és vérzsírszintek alakulásának szempontjából. A várandós anyák stresszexpozíciója utódaik BMI-jének növekedésével járt. Ebben a metaanalízisben a vérnyomásra, a glükóz metabolizmusára vagy a keringő lipidekre gyakorolt hatás nem volt szignifikáns, de megjegyzendő, hogy a tanulmányok egy részében ezek a paraméterek nem voltak a fókuszban (30).

### *Negatív életesemények a gyermekkorban*

A korai életekben bekövetkező negatív hatások kimutatható epigenetikai változásokat okoznak a stressztengely génjeiben. Az egyik jól dokumentált mechanizmus az, hogy a mentális stressz fenil-etanol-amin n-metiltransferázt indukál, amely DNS-metilázként működhet, és utánozza a metil-CpG-kötő protein-2 géncsökkentési hatásait a noradrenalintranszporter génre, ami viszont fokozhatja az autonóm válaszkészséget (31).

Gyakori korai stresszorok a bántalmazás, a szexuális abúzus, az elhanyagolás (ezek gyakorisága populációs szinten az enyhébb verbális bántalmazást/érzelmi elhanyagolást is beleértve akár 30% is lehet) (32), de ugyanilyen mechanizmusok működhetnek akkor is, ha a szülő tartósan beteg vagy távol van, vagy valamilyen más okból nem tudja megfelelően kielégíteni a gyermek szükségleteit.

Állatkísérletes modellben az újszülöttek mellől az életük első 10 napjában minden nap néhány órára eltávolították az anyát – az újszülöttek intenzív szorongásos reakciót mutatnak. Élethosszig obszerválták ezeket az egyedeket, és azt tapasztalták, hogy a szorongásos tünetek perzisztáltak: ezek az állatok egész életükben féltősek maradtak. Fontos felismerés, hogy a fokozott stresszválaszkészség a következő generációban is kimutatható volt. A magyarázat: az epigenetikai változások nemcsak az idegsejtekben, hanem a többi sejtvonalban is végbemennek, beleértve az ivarsejteket is (legalábbis az érés egy bizonyos pontjáig). Az epigenetikai módosulások viszonylag stabil képződmények, bizonyos formái élethosszig változatlanul maradnak, és az utódokban is kimutathatók. Stabilitás, de nem irreverzibilisek.

A negatív életesemények, halmozottan jelen lévő stresszorok képesek a bemutatott módon növelni a stresszválaszt, és humán adatok igazolják, hogy növelik a cardiovascularis mortalitást (33).

A gyermekkori negatív életesemények (adverse childhood experiences – ACE) által kiváltott stressz hiperreaktív endotelinfüggő cardiovascularis fenotípust indukál patkánymodell-

ben. A negatív életeseményeknek való kitettség emberekben összefüggésbe hozható a nagyobb perifériás ellenállással, artériás merevséggel, az emelkedett vérnyomással és emelkedett keringő endothelin-1-szinttel. 221 egészséges serdülőben és fiatal felnőttben vizsgálva, a negatív életesemény-expozíció pozitív korrelációt mutatott a plazma endothelin-1-szintjével, a gyermekkori stressznek kitett fiatalokban magasabb volt a teljes perifériás ellenállási index, a diasztolés vérnyomás és a pulzushullám-terjedési sebesség, mint azoknál, akiknél nem voltak jelentős negatív életesemények az előzményben. A negatív hatások már fiatal felnőttkorban is kimutathatók (34).

Egy másik tanulmányban a gyermekkori negatív tapasztalatok (ACE) hosszú távú hatását vizsgálták a vérnyomás alakulására gyermekkortól a fiatal felnőttkorig. Retrospektív adatokat gyűjtöttek a 18 éves kor előtti traumás élményekről, beleértve a bántalmazást, az elhanyagolást és a diszfunkcionális családi hátteret. A negatív életeseményeknek való kitettség és a vérnyomás alakulása közötti összefüggés található. Azoknál az alanyoknál, akik gyermekkorukban többszörös traumatikus eseményeket éltek át, 30 éves koruk után gyorsabban és nagyobb mértékben emelkedett a vérnyomás, mint azoknál, akiknek nem voltak ilyen negatív élményeik (35).

A negatív életesemények számos speciális aspektusát is vizsgálták: például a szülő korai elvesztése igazoltan növeli a felnőttkori szív- és érrendszeri megbetegedések esélyét (36). Serdülők körében folytatott megfigyelés során a fegyveres erőszaknak való kitettség és a felnőttkori magas vérnyomás között is pozitív korrelációt találtak (37). A gyermekbántalmazás vagy elhanyagolás és a felnőttkori rosszabb egészségi állapot összefüggéseit több nagy kohorszvizsgálat megerősítette (38–40).

A HPA-tengely működésének zavarai a bántalmazás-expozíció után rövid időn belül nyilvánvalók, és a „dózisfüggő” hatás ismételen felhívja a figyelmet a gyermekbántalmazás hosszú távú káros következményeire (41). Talán sokak számára meglepő, de az érzelmi elhanyagolás következményei épp olyan negatív hatásúak lehetnek az egészségre, mint a gyermekbántalmazás (42, 43).

### *Felnőttkori stresszes életesemények*

A felnőttkorban elszenvedett stressz és a hipertónia kapcsolatáról szól a legtöbb rendelkezésre álló vizsgálat (amelyeket a bevezetőben már részleteztünk), de kevés olyan tanulmány van, ahol olyan egyéneket vizsgáltak, akiknél gyermekkori negatív életesemény bizonyítottan nem volt az előzményben. Az eddigiekből kitűnik, hogy ezek megléte az egész élet során perzisztáló, bármely más stresszorra facilitált reakciót eredményező intenzív stresszválaszkészséggel járhat. Fontos kérdés, hogy önmagában, a felnőttkorban elszenvedett stressz előzetes predispozíció nélkül hogyan befolyásolja a cardiovascularis kockázatot. Egy német, keresztmetszeti, 2510 főt bevonó tanulmányban azt találták, hogy a felnőttkorban tapasztalt nemkívánatos életesemények száma korrelált az elhízás kockázatával, a cukorbetegséggel és a szívinfarktus gyakoriságával. Vizsgálataik alapján megállapították, a felnőttkori stresszes életesemények és a gyermekkori traumák szignifikánsan és egymástól függetlenül összefüggésbe hozhatóak a férfiak és nők cardiovascularis morbiditásával, és az összefüggés „dózisfüggő”. A felnőttkori stresszes események

halmozódása a gyermekkori negatív eseményektől függetlenül is fokozza a cardiovascularis betegségek gyakoriságát. A szív- és érrendszeri problémák kockázata 20-50%-kal nőtt minden további stresszes életeseménnyel. Viszont ebben a vizsgálatban a felnőttkori stressz és a hypertonia közötti kapcsolat nem mutatott szignifikáns összefüggést, inkább csak tendenciát jelzett. Megjegyzendő, hogy a vizsgálat elrendezése nem volt alkalmas az ok-okozati összefüggés pontos megítélésére (44).

### A reziliencia szerepe

Mivel a pszichológiai stressz a magas vérnyomás kialakulásának nagyobb kockázatával jár együtt, feltételezték, hogy a korai életszakaszban észlelt alacsony reziliencia (stressztűrő képesség) összefüggésbe hozható a felnőttkori magas vérnyomással. Svédországban országos kohorszvizsgálatot indítottak 1969–1997 között, 1 547 182 sorköteles, nem hypertoniás férfi bevonásával, és az 1969–2012 közötti időszakban a járó- és fekvőbeteg-diagnózisokból azonosított magas vérnyomást követték nyomon. Összesen 93 028 férfnál diagnosztizáltak magas vérnyomást a 39,4 millió személyévnyi követés során. A 18 éves korban tapasztalható alacsony stressztűrő képesség felnőttkorban a hypertonia fokozott kockázatával járt. Kölcsönhatást találtak a stressztűrő képesség és a BMI között. Az alacsony stressztűrő képesség és a magas BMI kombinációjával rendelkező férfiaknál több mint háromszoros volt a magas vérnyomás kockázata. Ezek az adatok ismételt felhívják a figyelmet a pszichoszociális kockázati tényezők azonosításának és megfelelő kezelésének fontosságára (45). Ugyanakkor egy kisebb, fekete nők körében végzett, későbbi tanulmányban az alacsony rezilienciát nem találták független rizikófaktornak a szív- és érrendszeri megbetegedésekben (46).

### A stresszcsökkentés lehetőségei mint prevenció és terápiás stratégiák

Az életmód-változtatás a magas vérnyomás, a szív- és érrendszeri betegségek kezelésének sarokköve, és az Európai Kardiológus Társaság 2016. évi ajánlásában szerepel a pszichoszociális tényezők beazonosításának és kezelésének szükségessége (47), de a legtöbb ajánlás jelenleg az étrendre és a testmozgásra összpontosít, és nem hangsúlyozza a stresszkezelés fontosságát.

Azok a stratégiák, amelyeket az emberek általában a stresszes események megküzdésére használnak – vagyis a megküzdési stílusuk – befolyásolhatják a vérnyomást, a szív- és érrendszeri működést. Általában a hypertonia pozitívan kapcsolódik az érzelemorientált, maladaptív megküzdési stratégiákhoz, és negatívan kapcsolódik a feladatközpontú megküzdési stílusokhoz. A három megküzdési stratégia (feladatközpontú, érzelemorientált és elkerülő megküzdés) összehasonlítása azt mutatta, hogy a magas vérnyomásban és szívbetegségben egyaránt érintett egyének kevésbé használják a feladatközpontúságot, mint a többi csoport. Ezek az eredmények megerősítik a megküzdési stílus és a magas vérnyomás közötti kapcsolatot, és jelzik, hogy a magas vérnyomásban és szívbetegségben szenvedő betegek kevésbé megfelelő megküzdési módszereket alkalmaznak (48). A stresszcsökkentés lehetőségei között szerepelnek jól kidolgozott magatartás-orvoslási programok, mint

például a Magyarországon is elérhető Williams-életkészségek (WÉK) stresszcsökkentő modellprogram (49). Egy 2012-ben végzett átfogó elemzésben 17 randomizált, kontrollált vizsgálatot azonosítottak, amelyek különböző stresszcsökkentési technikákat, például bio-feed-backet, relaxációt vagy kombinált beavatkozásokat elemeztek. A metaanalízis pozitív eredménnyel zárult, de a vizsgálatok módszertani hiányosságokat mutattak, és nagy a heterogenitás közöttük. A vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés szempontjából a stresszcsökkentő technikák additív hatásai nem voltak szignifikánsak (50).

A jóga és a magas vérnyomás kapcsolatáról készült metaanalízis összesen 6693 személy adatait összegezte. A jóga csökkentheti a vérnyomást a stresszválasz mérséklésén, a paraszimpatikus tónus fokozásán és a baroreceptorok érzékenységének megváltoztatásán keresztül. A legtöbb tanulmány arról számolt be, hogy a jóga hatékonyan csökkentette a vérnyomást mind a normotóniás, mind a magas vérnyomású populációban. Ugyanakkor a jógagyakorlatok nagy heterogenitása és a kutatások változó minősége megnehezíti, hogy konkrét jógagyakorlatot ajánljunk a hypertoniás betegek számára (51). Egy későbbi prospektív vizsgálatban magas vérnyomásban szenvedő betegek heti három alkalommal végeztek légzési technikákat és meditációt/mentális relaxációt is tartalmazó jógagyakorlatot. A gyakorlatot végzők 11/6 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést értek el a kontrollcsoporthoz képest. Az eredmények arra utalnak, hogy a jóga egy hasznos életmód-terápia lehet, amely légzéstechnikákkal és meditációval/mentális relaxációs technikákkal kiegészítve eredményezheti a legnagyobb vérnyomáscsökkentést (52).

Az elmúlt években szélesebb körben elterjedtek a mindfulness-alapú stresszcsökkentési technikák (MBSR). Hypertoniás betegek körében elvégezték a módszer szisztolés és diasztolés vérnyomásra, szorongásra, depresszióra és észlelt stresszre gyakorolt hatását vizsgáló randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízisét. Az eredmények alapján az MBSR ígéretes beavatkozásnak tűnik, különösen hatékony a diasztolés vérnyomás csökkentésében (53).

A pszichoszociális stressz erősen módosítható kockázat – a fentiekén kívül számos tényező bizonyítottan védőhatású: a pszichoszociális támogatás, a rendszeres testmozgás, stresszkezelési tréning, a humorérzék, optimizmus, az altruizmus, a hit és az állattartás igazoltan kedvező hatásúak (17).

### Összefoglalás

Az irodalmi adatok – bár nem mindig konzisztensen – jelzik a kumulatív stresszterhelés szerepét a szív- és érrendszeri betegségek, továbbá a hypertonia kialakulásában. A stresszre adott válaszreakció intenzitása részben genetikailag meghatározott, részben viszont az élet során elszenvedett stressz (az epigenetikai mechanizmusokon keresztül) tartósan módosítja a stressztengely működését, bármely későbbi stresszorra facilitált reakció, intenzív stresszválasz következhet be. A stresszexpozíció káros hatásai már a magzati élet során kimutathatók, és a születést követően, a későbbi életkorban elszenvedett negatív életesemények további kockázatonövelő hatással bírnak. Az adatok egyértelműen jelzik a kora gyermekkori traumatizáció (szülő elvesztése, szexuális abúzus, fizikális és verbális bántalmazás) mellett az érzelmi elhanyagolás oki szerepét (42, 43).



A gyermekkori káros tapasztalatok – az érzelmi elhanyagolást is beleértve – összpopulációs szinten tömegesen előforduló problémák (német adatok 30% gyakoriságot említenek, az Egyesült Államok felnőtt lakosságának legalább 50%-a tapasztalt legalább egy negatív életeseményt 18 éves kora előtt) (54).

A ma élő felnőtt betegek esetében az adekvát gyógyszeres kezelés mellett nem nélkülözhető a megfelelő stresszkezelés széles körben történő alkalmazása ahhoz, hogy a cardiovascularis morbiditási adatok javuljanak. A gyermekkori kedvezőtlen események felkutatása és a káros következmények minél korábbi enyhítése preventív hatású lehet a felnőttkori cardiovascularis betegségek vonatkozásában, és hatással lehet a következő nemzedék egészségi állapotára – tekintettel az epigenetikai módosulások transzgenerációs hatásaira. Az eddigi ismereteinkből következik, hogy a következő generáció számára a cardiovascularis prevenció a mai fiatalok (a jövő szülő generációjának) egészségtudatos nevelésével kezdődik – és ebbe hangsúlyozottan beleértendő a szomatikus egészség megőrzésén túlmenően a mentális egészség állapota is. A felelős és tudatos gyermeknevelés minden lehetséges eszközzel történő ösztönzése, támogatása az egészségügy keretein messze túlmutató, összetársadalmi felelősség.

## Irodalom

1. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 2012;9(6):360-70. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.45>
2. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32(2):293-7. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.2.293>
3. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007;370(9592):1089-100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61305-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61305-1)
4. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *Journal of Human Hypertension* 2009;23(1):12-9. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.74>
5. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Current Hypertension Reports* 2014;16(10):483. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0483-3>
6. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Research* 2017;39(6):573-80. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>
7. Hamer M, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97(1):E29-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2132>
8. Lambert EA, Lambert GW. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports* 2011;13(3):244-8. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0186-y>
9. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, Rangarajan S, Gulec S, Chifamba J, et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Network Open* 2021;4(12):e2138920. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.38920>
10. Roohafza H, Sattari N, Nouri F, Talaei M, Masoumi G, Sarrafzadegan N, et al. Do any kinds of perceived stressors lead to hypertension? A longitudinal cohort study. *Hypertension Research* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00895-3>
11. Caplan M, Keenan-Devlin LS, Freedman A, Grobman W, Wadhwa PD, Buss C, et al. Lifetime Psychosocial Stress Exposure Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American Journal of Perinatology* 2021;38(13):1412-9. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713368>
12. Wainwright NW, Levy S, Pico J, Luben RN, Surtees PG, Khaw KT. Social Adversity Experience and Blood Pressure Control Following Antihypertensive Medication Use in a Community Sample of Older Adults. *International Journal of Behavioral Medicine* 2014;21(3):456-63. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9319-9>
13. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 2011;41(4):365-77. <https://doi.org/10.2190/PM.41.4.f>
14. Grimsrud A, Stein DJ, Seedat S, Williams D, Myer L. The association between hypertension and depression and anxiety disorders: results from a nationally-representative sample of South African adults. *PLoS One* 2009;4(5):e5552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005552>
15. Sammul S, Viigimaa M. Rapid socio-economic changes, psychosocial factors and prevalence of hypertension among men and women aged 55 years at baseline in Estonia: a 13-year follow-up study. *Blood Pressure* 2018;27(6):351-7. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1476054>
16. Davern PJ, Head GA. Fos-related antigen immunoreactivity after acute and chronic angiotensin II-induced hypertension in the rabbit brain. *Hypertension* 2007;49(5):1170-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086322>
17. Das S, O'Keefe JH. Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Current Hypertension Reports* 2008;10(5):374-81. <https://doi.org/10.1007/s11906-008-0070-6>
18. Xue B, Xue J, Yu Y, Wei SG, Beltz TG, Felder RB, et al. Predator Scent-Induced Sensitization of Hypertension and Anxiety-like Behaviors. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2022;42(4):1141-52. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-01005-y>
19. García-Vera MP, Sanz J, Espinosa R, Fortún M, Magán I. Differences in emotional personality traits and stress between sustained hypertension and normotension. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 2010;33(3):203-8. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.210>
20. Ershov NI, Markel AL, Redina OE. Strain-Specific Single-Nucleotide Polymorphisms in Hypertensive ISIAH Rats. *Biochemistry* 2017;82(2):224-35. <https://doi.org/10.1134/S0006297917020146>
21. Redina OE, Markel AL. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Current Hypertension Reports* 2018;20(8):66. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0870-2>
22. Lin S, Liu B, Wu C, Zhou H, Courtice MN, Zhu D. Interaction between occupational stress and GR gene polymorphisms on essential hypertension among railway workers. *Journal of Occupational Health* 2014;55(5):349-58. <https://doi.org/10.1539/joh.13-0004-0a>
23. Mahon PB, Zandi PP, Potash JB, Nestadt G, Wand GS. Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. *Psychopharmacology* 2013;227(2):231-41. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2956-x>
24. Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Wolkowitz OM, Puterman E, Karan L, et al. Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. *Brain, Behavior, and Immunity* 2010;24(4):531-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.11.018>
25. Falus A, Marton I, Borbényi E, Tahy A, Karádi P, Aradi J, et al. The 2009 Nobel Prize in Medicine and its surprising message: lifestyle is associated with telomerase activity. *Orvosi Hetilap* 2010;151(24):965-70. <https://doi.org/10.1556/OH.2010.28899>
26. Mehta D, Miller O, Bruenig D, David G, Shakespeare-Finch J. A Systematic Review of DNA Methylation and Gene Expression Studies in Posttraumatic Stress Disorder, Posttraumatic Growth, and Resilience. *Journal of Traumatic Stress* 2020;33(2):171-80. <https://doi.org/10.1002/jts.22472>
27. Jiang S, Postovít L, Cattaneo A, Binder EB, Aitchison KJ. Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated With Childhood Trauma. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10:808. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00808>
28. Kertes DA, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Bhatt S, Mulligan CJ. Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Development* 2016;87(1):61-72. <https://doi.org/10.1111/cdev.12487>
29. Bhat SK, Beilin LJ, Robinson M, Burrows S, Mori TA. Contrasting effects of prenatal life stress on blood pressure and body mass index in young adults. *Journal of Hypertension* 2015;33(4):711-9; discussion 719. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000476>
30. BURGUEÑO AL, JUAREZ YR, GENARO AM, TELLECHEA ML. Systematic review and meta-analysis on the relationship between prenatal stress and metabolic syndrome intermediate phenotypes. *International Journal of Obesity* (2005) 2020;44(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0423-z>
31. Millis RM. *Epigenetics and hypertension*. *Current Hypertension Reports* 2011;13(1):21-8. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0173-8>
32. Witt A, Brown RC, Plener PL, Brähler E, Fegert JM. Child maltreatment in Germany: prevalence rates in the general population. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2017;11:47. <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0185-0>
33. Spruill TM, Butler MJ, Thomas SJ, Tajeu GS, Kalinowski J, Castañeda SF, et al. Association Between High Perceived Stress Over Time and Incident Hypertension in Black Adults: Findings From the Jackson Heart Study. *Journal of the American Heart Association* 2019;8(21):e012139. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012139>

34. Su S, Wang X, Kapuku GK, Treiber FA, Pollock DM, Harshfield GA, et al. Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. *Hypertension*. 2014;64(1):201-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02755>
35. Su S, Wang X, Pollock JS, Treiber FA, Xu X, Snieder H, et al. Adverse childhood experiences and blood pressure trajectories from childhood to young adulthood: the Georgia stress and Heart study. *Circulation* 2015;131(19):1674-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013104>
36. Alciati A, Gesuele F, Casazza G, Foschi D. The relationship between childhood parental loss and metabolic syndrome in obese subjects. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress* 2013;29(1):5-13. <https://doi.org/10.1002/smi.1435>
37. Ford JL, Browning CR. Effects of exposure to violence with a weapon during adolescence on adult hypertension. *Annals of Epidemiology* 2014;24(3):193-8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.12.004>
38. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine* 1998;14(4):245-58. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00017-8)
39. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(11):e1001349. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
40. Pierce JB, Kershaw KN, Kiefe CI, Jacobs DR, Sidney S, Merkin SS, et al. Association of Childhood Psychosocial Environment With 30-Year Cardiovascular Disease Incidence and Mortality in Middle Age. *Journal of the American Heart Association* 2020;9(9):e015326. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015326>
41. Marques-Feixa L, Palma-Gudiel H, Romero S, Moya-Higueras J, Rapado-Castro M, Castro-Quintas Á, et al. Childhood maltreatment disrupts HPA-axis activity under basal and stress conditions in a dose-response relationship in children and adolescents. *Psychological Medicine* 2021;1-14. <https://doi.org/10.1017/S003329172100249X>
42. Suglia SF, Clark CJ, Boynton-Jarrett R, Kressin NR, Koenen KC. Child maltreatment and hypertension in young adulthood. *BMC Public Health* 2014;14: 1149. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1149>
43. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009;373(9657):68-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61706-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61706-7)
44. Clemens V, Bürgin D, Huber-Lang M, Plener PL, Brähler E, Fegert JM. The Interplay between Child Maltreatment and Stressful Life Events during Adulthood and Cardiovascular Problems-A Representative Study. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(17):3937. <https://doi.org/10.3390/jcm10173937>
45. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Low stress resilience in late adolescence and risk of hypertension in adulthood. *Heart (British Cardiac Society)* 2016;102(7):541-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308597>
46. Felix AS, Lehman A, Nolan TS, Sealy-Jefferson S, Breathett K, Hood DB, et al. Stress, Resilience, and Cardiovascular Disease Risk Among Black Women. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 2019;12(4):e005284. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005284>
47. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
48. Casagrande M, Boncompagni I, Mingarelli A, Favieri F, Forte G, Germanò R, et al. Coping styles in individuals with hypertension of varying severity. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress* 2019;35(4):560-68. <https://doi.org/10.1002/smi.2889>
49. Stauder A, Balog P, Kovács M, Susánszky É. A Williams ÉletKészségek® stresszkezelő és pszichoszociális készségfejlesztő program magyar adaptációja és 10 éves tapasztalatai. *Mentálhigiéne és Pszichoszomatika* 2016;17(2):81-95. <https://doi.org/10.1556/0406.17.2016.2.1>
50. Nagele E, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Posch N, Herrmann KH, et al. Clinical effectiveness of stress-reduction techniques in patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2014;32(10):1936-44; discussion 1944. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000298>
51. Tyagi A, Cohen M. Yoga and hypertension: a systematic review. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2014;20(2):32-59
52. Wu Y, Johnson BT, Acabchuk RL, Chen S, Lewis HK, Livingston J, et al. Yoga as Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2019;94(3):432-46. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.023>
53. Conversano C, Orrù G, Pozza A, Miccoli M, Ciacchini R, Marchi L, et al. Is Mindfulness-Based Stress Reduction Effective for People with Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Years of Evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18(6):2882. <https://doi.org/10.3390/ijerph18062882>
54. Godoy LC, Frankfurter C, Cooper M, Lay C, Maunder R, Farkouh ME. Association of Adverse Childhood Experiences With Cardiovascular Disease Later in Life: A Review. *JAMA Cardiology* 2021;6(2):228. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6050>

## REFERÁTUM

# A kumulatív vérnyomásérték jobban jelzi a cardiovascularis eseményeket?

Sue Hughes. Cumulative blood pressure load: a better predictor of VC events? *Medscape Medical News* 2022 September 14.

Nelson Wand és munkatársai a *Journal of the American College of Cardiology* 2022. szeptember 12-i számában közölt cikkükben vették fel a témát. Az egyetlen időpontban mért vérnyomás nem ad kellő információt a cardiovascularis rendszerre ható terhelésről. Új ötlet a célvérnyomásérték alatt eltöltött idő a Time at TaRgEt (TiTRE) vizsgálat szerint: ez az érték független az átlagvérnyomástól – azonban ez nem tükrözi a vérnyomás emelkedettségét. Matematikailag az AUC (area under the curve) írhatja le például a 24 órás ABPM során nyert vérnyomásértékeket. Próbaképpen 9338

ukorbeteg értékeit elemezték az ADVACE-ON tanulmányban. A 130 Hgmm feletti szisztolés értékeket a 24 órás értékekkel osztották. 7,6 éves kísérés alatt 1469 nagy cardiovascularis esemény, 1615 haláleset és 660 cardiovascularis haláleset történt. A kumulatív szisztolés nyomásértékek 1 SD-vel magasabb értéke a nagy cardiovascularis események 14%-os, az összhalálozás 13%-os és a cardiovascularis halálozás 21%-os többlettel járt együtt.

## A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

# Az autoszomális domináns policisztás vesebetegség és a tolvaptankezelés

GARAM Nóra, TISLÉR András

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Az autoszomális domináns policisztás vesebetegség a leggyakoribb öröklődő vesebetegség, amely a végstádiumú vesebetegségek 5-10%-áért tehető felelőssé. Kialakulását elsősorban a policisztint kódoló gének hibája okozza, amely több jelátviteli úton keresztül fokozott folyadéktranszportot, proliferációt, végső soron a ciszták képződését eredményezi. A diagnózis elsődlegesen az ultrahangos képen és családi anamnézisen alapul. Genetikai meghatározásra csak atípusos formákban van szükség. A klinikumra jellemző a hipertonia, haematuria, proteinuria, a progresszíven csökkenő GFR-szint, illetve az extrarenalis manifesztációk – mint a májciszták, agyi aneurysmák, különböző szívbillentyűhibák jelenléte. Nehézséget a differenciáldiagnosztika során elsősorban a többi cisztás vesebetegségtől való elkülönítése jelent. A terápia megtervezése komplex szemléletmódot igényel, amiben alapvető a progresszió sebességének meghatározása. Ebben segítségünkre lehet a Mayo-klasszifikáció, amely a veseméret alapján prognosztizálja a betegséget, illetve a PROPKD-score, amely a klinikumot és a genetikát is figyelembe veszi. A terápiát eddig elsősorban az életmódváltás, a sószegény diéta, a hipertonia kezelése uralta. 2016 óta rendelkezésünkre áll a vazopresszin-2-receptor-gátló tolvaptan, amely különböző vizsgálatokban (TEMPO 3:3; TEMPO 3:4; REPRISE) a veseméret növekedésének, illetve a GFR-vesztés mértékének lassulását okozta. Összefoglaló közleményünkben a patogenezis és klinikum áttekintése mellett a legújabb terápiás ajánlás legfontosabb pontjait ismertetjük. A kutatási eredmények alapján a jövőben egyéb jelátviteli útvonalak befolyásolásával újabb terápiás lehetőségek állhatnak majd rendelkezésünkre, mint a szomatostatinanalógok, az EGFR-gátlók és az mTOR-gátlók.

**Kulcsszavak:** ADPKD, tolvaptan, policisztás vesebetegség, ESKD

## Autosomal dominant polycystic kidney disease and tolvaptan

Garam N, Tislér A.

**Summary** – Autosomal dominant polycystic kidney disease is the most prevalent monogenic, inherited kidney disease, responsible for 5-10% of end stage kidney disease cases. The pathogenic mutations of the polycystin coding-genes result in increased fluid transport, proliferation and eventually in cysts formation. Diagnosis rests on the ultrasound imaging and family history and genetic tests are not necessary except in atypical cases. The clinical symptoms include hypertension, hematuria, proteinuria and progressive GFR decline together with extrarenal manifestations. The differential diagnostic problem is the exclusion of other cystic kidney diseases. The therapeutic strategy needs a complex approach, in which establishing the rate of progression is fundamental. Two different classification systems, the Mayo-classification – based on total kidney volume – and PROPKD-score guide us to determine prognosis. Before 2016 the cornerstones of therapy were sodium- and calory restrictions as well as antihypertensive drugs. Since 2016 tolvaptan, a V2-receptor antagonist is available. Based on pivotal studies (TEMPO 3:3; TEMPO 34, REPRISE) tolvaptan reduced GFR decline and kidney volume progression. In this review we focus on pathophysiology, presentation and main messages of the updated recommendations on tolvaptan use. Novel research suggests, that modification of different signaling pathways – such as somatostatin analogues, EGFR- or mTOR-inhibitors could serve as therapeutic options in the future.

**Keywords:** ADPKD, tolvaptan, polycystic kidney disease, ESKD

**Levelező szerző:**

Dr. Garam Nóra,  
Semmelweis Egyetem,  
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika;  
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A  
E-mail: [norigaram@gmail.com](mailto:norigaram@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.025>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):237-44.

## Az autoszomális policisztás vesebetegség patogenezise

Az autoszomális policisztás vesebetegség (ADPKD) a leggyakoribb monogénes, örökletes vesebetegség, amelynek prevalenciája 1:1000-2500 között változik. Tényleges előfordulása valószínűleg még ennél is nagyobb, hiszen az enyhe esetek sokszor nem kerülnek diagnosztizálásra. Jelentős egészségkárosodással jár, a hemodialízis és vesetranszplantáció nagyjából 5-10%-áért tehető felelőssé, amely alapján a végstádiumú vesebetegség (end-stage kidney disease – ESKD) létrejöttének negyedik leggyakoribb oka (1–3).

A betegség kialakulásáért leggyakrabban a policisztin-1 és -2 (PC1, PC2) kódolásáért a 16-os kromoszómán elhelyezkedő PKD1 és a 4-es kromoszómán lokalizálódó PKD2-es gének a genetikai hibája felelős. A PC1 és PC2 az intracelluláris kalciumhomeosztázis és jelátvitel szabályozásában vesz részt. A vesetubulusok epitheliumán kívül számos szövetben expresszálódnak, ami magyarázza a betegség szisztémás tüneteinek megjelenését (3–5). A PC1 mechanoszenzitív funkciókat lát el a primer ciliumon, míg a PC2 egy nem szelektív kationcsatorna (6, 7). A PC1-PC2 komplex érzékeli a vizeletáramlás okozta mechanikai jelet és szabályozza az intracelluláris kalciumhomeosztázist (8). A transzmembrán PC1-PC2 komplex dóziszfüggő módon gátolja a cisztogenezist, a ciliumfüggő cisztanövekedést. A károsodott komplex – feltehetően az alacsonyabb intracelluláris kalciumszinten keresztül – ezen gátlás csökkenésével eredményezi a ciszták növekedését (9). Az intracelluláris kalciumszint csökkenése a cAMP-szint emelkedéséhez vezet, ami fokozza a ciszták növekedését, a transepithelialis folyadékszekréciót és a sejtproliferációt a tubulusokban. Az emelkedett cAMP-szint aktiválja mind a cisztás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) csatornákat a luminalis epithelium apicalis membránján, mind a különböző nátriumcsatornákat, amelyek a klorid és a nátrium kiáramlásához vezetve növelik az akvaporin csatornákon keresztüli folyadékkiáramlást is. Ezek következményesen a ciszták növekedéséhez vezetnek. A vesében képződő ciszták elsősorban a distalis tubulusokból indulnak ki (4, 10–12).

A PKD1-es gén mutációja jóval gyakoribb, irodalmi adatok alapján 78%-ban, míg a PKD2 mutációja 15%-ban fordul elő. Eddig több mint 2000 mutációt írtak le a PKD1-es génben, míg a PKD2-ben nagyjából 400-at (13). A PKD1-es gént érintő mutációk eredményezhetik a képződő fehérje megrövidülését (truncating mutation) vagy az aminosavakban bekövetkező változást. Ezek következtében a PC1 fehérje működése különböző mértékben csökken vagy megszűnik, ami részben magyarázza a fenotípus dóziszfüggő variabilitását. A fehérjemegrövidüléssel járó formák a legrosszabb prognózisúak. A PKD2-es gént érintő mutációk szintén funkcióvesztéssel járnak és csökkentik a fehérjeexpressziót (14). Emellett ritkább esetekben a PC1 éréseben részt vevő fehérjék génjeinek mutációi is felelőssé tehetőek a betegség kialakulásáért, amelyek elsősorban atípusos megjelenést eredményeznek. Ezek az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE), CFTR, glucosidáz II alpha subunit (GANAB), alfa-1,2-mannozil-transzferáz (ALG-9), DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B11 (DNAJB11) gének, amelyek mutációi enyhébb megjelenésű formákat vagy kis bilaterális cisztákat eredményeznek (15).

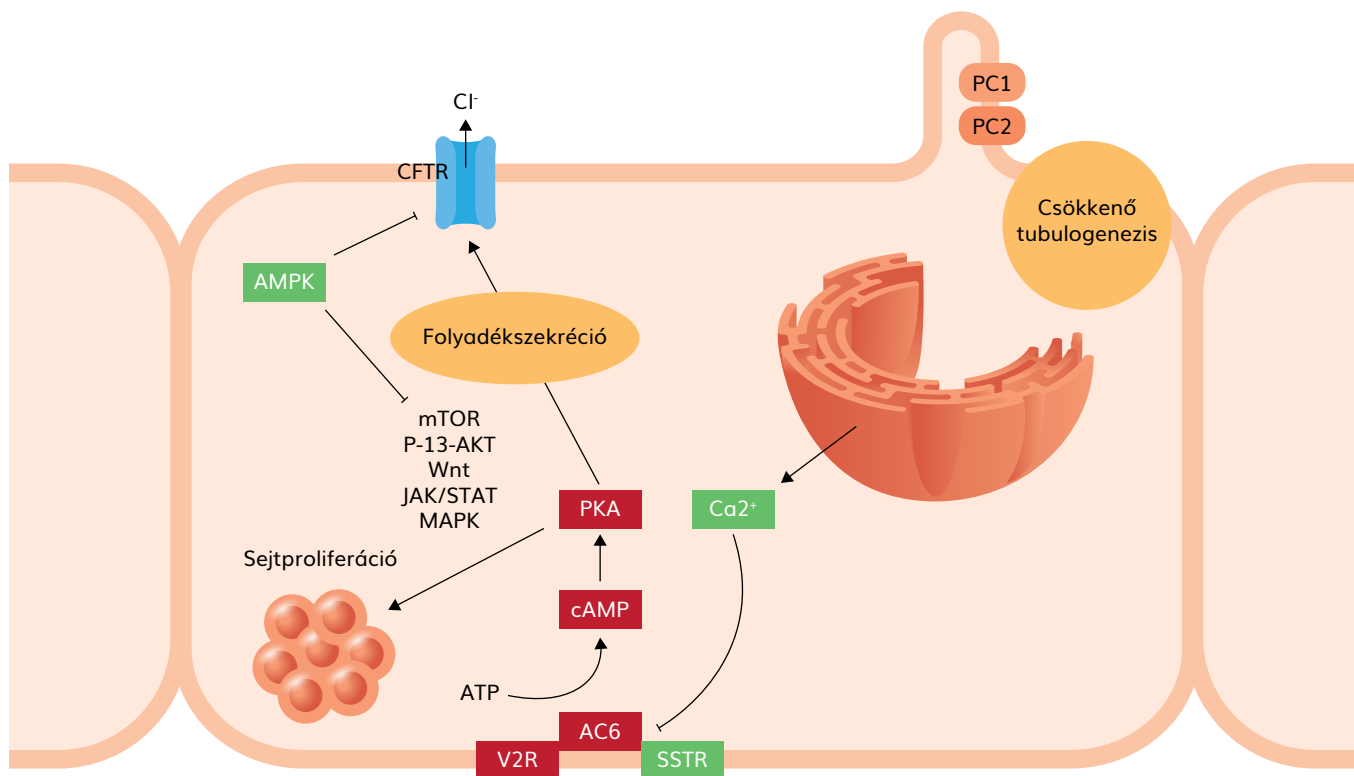
A cisztaképződés összetett folyamat, amelyben számos jelátviteli útvonal érintett. Az említett cAMP-útvonalon kívül szerepet játszik a tuberous sclerosis komplex (TSC) – mammalian target of rapamycin (mTOR), foszfatidilinozitol-3-kináz/proteinkináz-B (PI3K/Akt), Janus-kináz/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT), (Wingless/Integrated) Wnt, G-protein-kapcsolt jelátviteli út egyaránt (1. ábra). Ezek között kiemelendők azok, amelyeknek a későbbiekben terápiás jelentősége is lehet.

- A PC1 fehérje képes aktiválni a heteromer G-proteineket, amelyek az AP1 transzkripció faktor foszforilációját okozzák, amely végső soron a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) aktivációját eredményezi, amely a proliferációt elősegíti (16, 17).
- Az mTOR jelátviteli útvonal kulcsfontosságú a sejtproliferációban, sejtnövekedésben, proteinszintézisben. A PC1 megakadályozza a tuberous sclerosis komplex inaktivációját, gátolva az mTOR aktivitását. ADPKD-ben a károsodott PC1 az mTOR fokozott aktivitásával fokozza a proliferációt (18).
- Mind a PC1, mind a PC2 modulálja a JAK-STAT útvonalat, amellyel gátolja a sejtproliferációt. Ezen funkció kiesése szintén fokozott cisztaképződéssel jár (19).
- A Wnt jelátviteli út szerepe a proliferáció, differenciáció kontrollálása, amely ADPKD-ben a károsodott PC-struktúra miatt túlaktiválódik (15).
- Az EGFR jelátviteli út fokozott aktivitása a veseciszták expanzióját eredményezi, illetve a nátriumreabszorpció által folyadékretencióhoz vezet (20).
- ADPKD-vel diagnosztizált betegekben a TGF- $\beta$ 1 szintjét magasabbnak találták az egészséges kontrollokhoz képest (21). Sejkultúrákban ennek gátlása a ciszták kialakulásának gátlását eredményezte (22).
- A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása jelen van az ADPKD-s betegekben. A RAAS diszregulációja különböző jelátviteli útvonalak aktiválásával hozzájárul a betegség progressziójához (23). A HALPKD vizsgálat, amely a hipertónia szerepét vizsgálta PKD-s betegekben, kimutatta, hogy a szigorú vérnyomáskontroll csökkenti a teljes veseméretet (total kidney volume – TKV), ugyanakkor ez független volt a farmakológiai kombinált RAAS-gátlástól (24).
- Az AMP-aktivált proteinkináz (AMPK) képes gátolni mind a CFTH-csatornát, mind az mTOR-útvonalat. ADPKD-ben az AMPK-útvonal szuppresszióját igazolták (25).

## Klinikai kép és a prognózis megítélése

A betegség klinikai képét a folyamatos progresszió jellemzi, amelynek hátterében a ciszták növekedése áll, ami már az intrauterin korban megkezdődik (26). Tünetei közé tartozik a hipertónia kialakulása, a haematuria, proteinuria megjelenése. Míg a ciszták növekedése egyenletes, a GFR progresszív lineáris csökkenése csak a renalis funkcionális rezerv kimerülése után, általában felnőttkorban (a mutáció típusától függően) jelentkezik. Jellemző a vesekőképződés, az uroinfekciók gyakoribb előfordulása, emellett a lágyéktáji, vesetáji fájdalom is (16). A betegség fenotípusa összefüggést mutat a genotípussal. A PKD1 genetikai hibáját hordozók fiatalabbak és őket – korukhoz viszonyítva – nagyobb veseciszták jellemzik (27).

1. ábra. Jelátviteli utak részvétele az ADPKD patogenezisében (16)



vörös = emelkedett ADPKD-ben; zöld = csökkent ADPKD-ben  
 AC6 = adenil-cikláz-6; AMPK = AMP-aktivált proteinkináz; cAMP = ciklikus AMP;  
 JAK-STAT = Janus-kináz/signal transducer and activator of transcription; mTOR = mammalian target of rapamycin;  
 MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; PI3K/Akt = foszfatidilinozitol-3-kináz/proteinkináz-B; PC1 = policisztin-1;  
 PC2 = policisztin-2; PKA = foszfokináz-A; SSTR = szomatostatintinreceptor;  
 V2R = vazopresszin-2-receptor; Wnt = wingless/integrated jelátviteli út

Tekintve, hogy a policisztin fehérje számos szövetben expresszálódik, így extrarenalis manifesztációk előfordulása jellemző a klinikai képre. Leggyakrabban, nagyjából az esetek 90%-ában, májciszták jelennek meg a betegség lefolyása során (28). Emellett ciszták lehetnek a hasnyálmirigyben, lépben, mellékherében, jellemzők az agyi aneurysmák, illetve a különböző billentyűhibák, mint a mitralis prolapsus (15). A ciszták akár másodlagosan a vena cava inferior obstrukcióját és thrombosisát is okozhatják (29). A halálozás leggyakrabban cardiovascularis, és neurológiai történéseknek, például agyi aneurysmarupturának tulajdonítható. Fontos tény, hogy a ciszták malignus transzformációja ezen betegeknek nem jellemző (30, 31).

A diagnózis felállítása a klinikai gyakorlatban az ultrahangon látott kép alapján történik, amelyben a Ravine-kritériumok nyújtanak segítséget. Az ultrahang könnyen elérhető, viszont csak a 10 mm-nél nagyobb ciszták azonosíthatók megbízhatóan. A T2-súlyozott MR-, illetve CT-vizsgálat már a 2-3 mm-es ciszták detektálására is alkalmas. Ismeretlen genotípusú betegek esetén a diagnózis felállításánál figyelembe kell venni a beteg életkorát és a ciszták számát (32). Genetikai vizsgálat nem szükséges a diagnózis kimondásához, csak egyes atípusos esetekben, illetve lehetséges rokon vesedonoroknál. Ilyenkor a genetikai meghatározás Sanger-szekvenálással, illetve multiplex ligációs próba amplifikációjával történik (3).

A differenciáldiagnosztikai folyamat során számos betegség merül fel. Fontos elkülöníteni az egyéb cisztás vesebetegségektől,

mint a benignus cisztáktól, a medullaris szivacsvesétől, a sclerosis tuberosától, az angiomyolipomától, az AD tubulointerstitialis vesebetegségtől, az AD cisztás májbetegségtől, és az X-hez kötött domináns orofacioidigitalis szindrómától (15).

A prognózis meghatározásához, amely elsődleges fontosságú a terápia tervezésében, jelenleg három módszer áll rendelkezésünkre:

- A Mayo-klassifikáció elméleti alapja az, hogy feltételezi a vese egyenletes növekedését egy adott betegben, így egy adott korban elvégzett vesetérfogat-meghatározásból következtethetünk a cisztanövekedés progresszivitására, így a prognózisra. Nem szükséges tehát két, néhány év különbséggel végzett mérés, hanem például egy fiatal betegnél észlelt nagy vesék progresszív, míg idősebb korban mért relatíve kisebb vesék kevésbé progresszív betegségre utalnak. A térfogat meghatározása MR- vagy CT-kép alapján történik (<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>). Négy veseméret (sagittalisan, illetve coronalisan mért hosszúság, horizontálisan mért szélesség és mélység) és a fenti honlapon rendelkezésre álló kalkulátor segítségével kiszámolható a térfogat, aminek során egy, a magasságra illesztett veseméretet kapunk (height-adjusted total kidney volume – htTKV). Ennek alapján a betegek A–E progresszivitási csoportba sorolhatók, ahol a D–E csoportba tartozók tekinthetők rapidan progrediáló típusúaknak (3).

- A másik lehetőség a PROPKD-score (<https://adpkdsim.org/prognostic-tools/propkd-score>), amely a nemet, a 35 éves kor előtt jelentkezett hypertóniát és urológiai komplikációkat, illetve a mutáció típusát (PKD2, PKD1 megrövidüléssel vagy a nélkül) veszi figyelembe és pontozza 0–9-ig, és ezek alapján jelzi, hogy milyen életkorban várható az ESKD kialakulása (33, 34).
- Harmadik lehetőségként, a betegség előrehaladottabb eseteiben – amikor a vesék rezerv kapacitása már kimerült –, természetesen a becsült GFR (bGFR) változásán alapuló mérések állnak rendelkezésre. Ilyenkor a néhány év különbséggel mért értékek csökkenése alapján ítéljük meg a bGFR-vesztés éves mértékét. Amennyiben a bGFR-vesztés mértéke  $\geq 3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év, akkor a betegség gyors progressziójának tekintendő.

## Terápia

Sajnos ma még nem áll rendelkezésünkre oki terápia a betegség kezelésére. A terápiás megközelítést 2016-ig elsősorban az életmódváltás, mediterrán diéta, só-, fehérje- és kalóriamegkorlátozás, a vérnyomáscsökkentés és a szövődmények kezelése uralta (35). A sómegszorítás elsődleges az ADPKD kezelésében. Két független vizsgálatban (HALT-PKD, CRISP) egyértelmű összefüggést találtak a sómegszorítás és a betegség progressziójának lassulása között (35). A fokozott vizeletnátrium-ürítés fokozott progresszióval társul, bár az extrém nátriummegszorítás patkánymodellben elősegítette a ciszták növekedését (35–37).

A fokozott folyadékbevitel (szabad víz) pozitív hatása jelenleg még nem egyértelmű, de a PREVENT-ADPKD és a DRINK vizsgálat alapján a nagy folyadékbevitel jótékony hatással bírhat. Az elképzelés szerint a folyadékbevitel növelése a vazopresszin szuppressziójával eredményezi a betegség progressziójának lassulását. Emellett fontos a hypertonia kezelése, amelyben elsődleges választás az ACE-gátlók és az ARB-k alkalmazása (38, 39). A HALT-PKD randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált prospektív, multicentrikus tanulmány egyrészt az intenzív RAAS-gátlás, másrészt a szigorú vérnyomáskontroll hatását vizsgálta az ADPKD progressziójában. Összevetette az ACE-gátló monoterápiában vagy kombinált ACE-gátló és ARB-terápiában részesülőket, valamint a szokásos és nagyon szigorú célvérnyomáskontroll szerinti betegeket a TKV-növekedés és a GFR-csökkenés tekintetében. A TKV éves növekedése alacsonyabb volt a nagyon szigorú vérnyomáskontrollált csoportban (5,6% vs. 6,6%;  $p=0,006$ ), ugyanakkor az eredmény független volt a RAAS-gátlás intenzitásától. A GFR-csökkenés ütemében nem találtak egyértelmű különbséget a csoportok között (40, 41).

A kalória- és fehérjemegszorítás szintén csökkentette a ciszták növekedését (42, 43). Mind az éhezés, mind a ketodiéta csökkenti az aerob glikolízist, patkánymodellben igazoltan gátolta a cisztaképződést (44).

## Tolvaptankezelés

A European Medical Agency 2015-ös ajánlásában szerepelt először a tolvaptan, mint terápiás lehetőség az ADPKD kezelésére. A European Renal Association (ERA) először 2016-ban tett ajánlást közzé a tolvaptan használatáról ADPKD-ben (45).

A tolvaptan egy szelektív vazopresszin-2-receptor-antagonista, rövid ideig ható kompetitív inhibitor. Az antidiuretikus hormon, az arginin vazopresszin, illetve annak másodlagos messengere, a cAMP a ciszták növekedését és a folyadékszekréciót elősegíti (1. ábra). Gátlásával a cAMP-szint csökken a gyűjtőcsatorna epithelialis sejtjeiben és a distalis tubulusokban, amellyel ezeken a predilekciós helyeken csökkenti a ciszták képződését és növekedését (46–48).

A TEMPO (Tolvaptan Efficacy and safety in Management of ADPKD and its Outcome) vizsgálatok voltak az elsők, amelyek ADPKD-ban igazolták a tolvaptan hatásosságát.

A TEMPO 3:4 egy fázis 3, multicentrikus, három évig tartó, kettős vak vizsgálat volt, amelybe 1445, 18–50 év közötti beteget vontak be. Ezen betegek esetében a TKV MRI-vel meghatározva 750 ml-nél nagyobb, míg a betegek vesefunkciója megtartott volt (bGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Elsődleges kimenet a TKV változása volt, míg másodlagos végpontként a többi klinikai jellegzetességet is nézték. A kezelés alatt a TKV évenkénti növekedés szignifikánsan kisebb volt a tolvaptan kapó csoportban a placebohoz képest (2,8% vs. 5,5%;  $p<0,001$ ). A terápiás hatás elsősorban az első követési évben nyilvánult meg. Mind a vesetáji fájdalom, mind az uroinfekciók ritkábban jelentkeztek a tolvaptankezelésben részesülők között. A bGFR éves csökkenése szintén alacsonyabb volt a placebo-csoporthoz képest (-2,61 vs. -3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ). Emellett a gyógyszer megnyújtotta az ESRD kialakulásáig eltelt időt (49, 50). A mellékhatások jelentkezése a két csoport között nem tért el, ugyanakkor az aquaresishez köthető panaszok gyakoribbak voltak a tolvaptankezelésben részesülők között (49).

A TEMPO 4:4-ben ugyanezen betegeket még további két évig követték a hosszú távú hatásosság és biztonságosság megítélésére. Mindenki tolvaptankezelésben részesült és két csoportot alkottak: a kezdeti és ezután is tolvaptankezelésben részesülők, illetve a TEMPO 3:4 vizsgálatban placebót, majd 4:4 vizsgálatban tolvaptan kapók. A bGFR-nyereség egyértelműen megmaradt a kezdetben tolvaptan kapó csoportban, míg a bGFR-csökkenés lassulása megjelent a korábban placebót kapók között is, aminek mértéke hasonló volt a két csoport között. A bGFR-csökkenés nagyjából évente 1 ml/min-re volt mérsékelhető a kezeléssel. A TEMPO 4:4 vizsgálat hiányossága volt ugyanakkor a nem randomizált, hanem kohorsz-elrendezés, amely különbséget eredményezett mind a nem, mind a kezdeti TKV és a bGFR tekintetében (51, 52).

A 2017-ben publikált REPRISÉ volt az első randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat, amely csökkent vesefunkciójú betegekben vizsgálta a tolvaptan hatásosságát. Ebben az egyéves tanulmányban az elsődleges végpont már nem a TKV változása, hanem a bGFR-romlás mértéke volt. A bevásztott 18–55 év közötti betegek kezdeti bGFR-értéke 25–65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> közötti, míg idősebb, 55–65 év közötti betegek esetében ezen bevásztási bGFR 25–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> volt. Ebben a vizsgálatban is észlelték a bGFR-romlás lassulását a tolvaptankezelés mellett, amely évi 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-nek adódott (-2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ). Alcsoport-analízis során azt tapasztalták, hogy 55 éves kor felett a különbség a két csoport között nem szignifikáns (53). Ezen megfigyelés felhívja a figyelmet arra, hogy a gyorsan progrediáló betegek esetében korán el kell kezdenünk a tolvaptankezelést, illetve hogy a REPRISÉ vizsgálat beválogatási kritériumának megfelelő idősebb betegcsoport esetében kevesebb előnyre számíthatunk (52).

## Tolvaptankezelési ajánlás

2021. novemberben jelent meg először az ERA WGIDK (Working Group on Inherited Kidney Disease) és a European Rare Kidney Diseases Reference Network (ERKNet) régóta várt legújabb ajánlása a tolvaptan használatáról ADPKD-ben (2. ábra) (45). Sajnos gyermekek esetében nincsenek még adatok a tolvaptan használatáról, ezért az ajánlás csak 18 év felettiiek esetében indikálja a kezelés megkezdését.

Jelen ajánlás szerint a rapidan progrediáló betegek profitálhatnak legtöbbit a tolvaptan használatából. Fontos megvizsgálni, elsősorban az idősebb, 55 év feletti betegek esetében, hogy az bGFR-csökkenés hátterében egyéb komorbiditás nem áll-e, mert ilyen esetben a tolvaptankezeléstől nem várhatunk javulást.

A REPRISÉ vizsgálat alapján az ajánlás megfogalmazza, hogy érdemes elkezdni a gyógyszer szedését egészen 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bGFR-rel rendelkező betegek esetében is, mivel hónapokkal vagy akár egy évvel eltolhatja a vesepótló kezelés (renal replacement therapy – RRT) megkezdésének idejét. A gyógyszeres kezelés egészen az ESKD kialakulásáig folytatandó. Fontos tudni, hogy a tolvaptan bevezetése kezdetben minimális bGFR-romlással jár, ami a gyógyszer elhagyásával rendeződik – ez a kezdeti GFR-csökkenés hemodinamikai eredetűre utal. Emiatt amikor a beteg már RRT-re szorulna, célszerű elhagyni a gyógyszert, amely esetben még egy minimális vesefunkciójavulást érhetünk el. Mindenképp ajánlott a tolvaptankezelés megkezdése az 55 év alatti, 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bGFR feletti rapidan progrediáló betegek esetében.

Fontos megjegyezni, hogy a bGFR-csökkenés a betegség elején nem korrelál a betegség progressziójával, hiszen ekkor még a vese nagy rezervkapacitással bír, amely kompenzálja a vese-

károsodását. Ezért, elsősorban fiatal betegeknél, nem elegendő a bGFR alapján megítélni a betegség progresszióját. Ilyen esetben van alapvető jelentősége a vese volumenének változásán alapuló markerek megítélésére a progresszió becslésében.

A korai rapidan progrediáló betegség megítélésére több lehetőségünk is van. Mivel a TKV megítélése a hétköznapi klinikai gyakorlatban bonyolult, így az ajánlás elsődlegesen a bGFR-csökkenést veszi alapul. A többször, megbízhatóan négy éven keresztül minimum öt mérésel igazolt 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-nyi éves bGFR-csökkenés alapján mondható ki a rapid progresszió. Emellett rendelkezésünkre állnak a már említett score-rendszerek. Ha a Mayo-klasszifikáció alapján a beteg az 1D-E csoportba tartozik, illetve ha a PROPKD-score >6, akkor a betegség rapidan progrediálóknak tekintendő. A PROPKD-score elsősorban akkor segítheti a döntéshozatalt, ha a bGFR-csökkenés, illetve a Mayo-klasszifikáció valamilyen oknál fogva nem megbízható.

A gyógyszer szedésénél egy telítődózt, majd egy fenntartó dózist javasolnak, amelyre háromféle rezsim áll rendelkezésre, lehet 45/15; 60/30 vagy 90/30 mg. Az első dózist reggel, a másodikat ezt követően nyolc órával kell bevenni. Az ajánlás szerint célszerű a legkisebb dózissal kezdeni, majd hétnaponta feltitrálni a 90/30 mg-os dózismaximumig, amennyiben a beteg jól tolerálja (52).

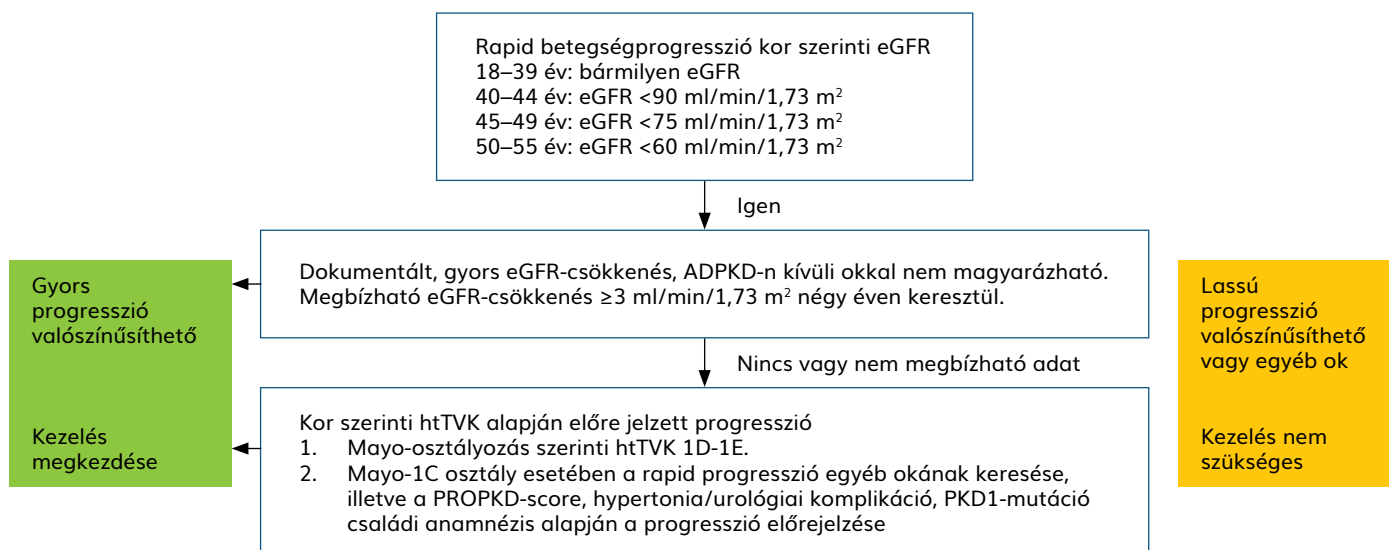
Sajnos, jelenleg nem áll rendelkezésre megbízható biomarker, amellyel követhetnénk a tolvaptan hatásosságát. Monitorozásához alkalmas lehet a vizeletozmolaritás, amelynek a csökkenése jelzi a megfelelő V2-receptor-gátlást, ez azonban a terápiás hatékonyságról nem ad információt, mivel sok esetben a vese kiindulási hígítóképessége már károsodott. A jövőben biomarker lehet a szolúbilis urokináz plazmonogén receptor, a copeptin vagy a β2-mikroglobulin (54, 55).

### 2. ábra. A tolvaptankezelés indikációja az ERA WGIDK/ERKNeT 2021-es ajánlása alapján (52)

#### ERA WGIDK/ERKNeT ajánlás 2021

V2-receptor-antagonista gyógyszer felírásának indikációja:

1. EGFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Kor  $\leq 55$  év.
3. Valószínűsíthetően rapidan progrediáló betegség, az alábbi algoritmus alapján.



Sajnos a betegek gyógyszereszedési hűsége a mellékhatások miatt idővel gyakran csökken. A tolvaptan aquaretikus hatása polyuria, polydypsia formájában jelentkezik, amely sok esetben megnehezíti betegeink hétköznapjait. A napi vizeletmennyiség az élettani 1-2 l-ről akár 4-7 l-re is megnőhet. Ez az elsődleges oka annak, hogy sok beteg abbahagyja a terápiát (56). A polyuria csökkentésére lehetőség lehet a sómegszorítás bevezetése, a nycturia minimalizálása végett a délutáni dózis redukálása vagy thiazid diuretikumok használata – hasonlóan a diabetes insipidus kezeléséhez (57, 58). Emellett a másik ritka, de fontos mellékhatás a hepatotoxicitás, ami miatt a májenzimek szoros, az első 18 hónapban havi, majd ez követően háromhavi kontrollja javasolt. A májenzim-emelkedés reverzibilis, az akut májelégtelenség előfordulása kivételesen ritka.

A tolvaptankezelés alternatívájaként – hiszen a cél a V2-receptorok blokkolása – a fokozott folyadékbevitel is egy terápiás lehetőség. Ez esetben ugyanakkor – a tolvaptannal ellentétben – nem nő meg a keringő vazopresszinszint. A tolvaptankezelés mellett növekvő vazopresszinszint a V1a-receptorokon is hatva a prosztaglandin E2 növelésével csökkenti a vesében a nátrium- és vízreabszorpciót. Ezenfelül a fokozott folyadékbevitel nem képes 24 órán keresztül gátolni a V2-receptorokat, amelyek így – jellemzően az éjjeli órákban – gátlás nélkül maradnak (52, 59).

Az ADPKD jövőbeli kezelési lehetőségei lehetnek a teljesség igénye nélkül:

- Lixivaptan, amely a tolvaptanhoz hasonlóan egy V2-receptor-antagonista, amelynek májtoxicitása kisebb (52).
- A szomatosztatinok G-protein kapcsolt receptorhoz kötődve blokkolják az intracelluláris cAMP-termelődést a vesében és a májban, amelyek gátolják a folyadékszekréciót, proliferációt és apoptózisindukciót járnak. Emiatt a szomatosztatinanalógok terápiás lehetőséget jelentenek az ADPKD-betegeknél. Ezek az oktreotid, lanreotid, pazireotid. Fázis 2 vizsgálatokban (DIPAK1, ALADIN2) a TKV-növekedés és az bGFR-csökkenés lassulását írták le (60, 61).
- Az mTOR-inhibitorok, mint a sziriolimusz és everolimus, átlatkísérletek alapján szintén potenciális gyógyszerjelöltek lehetnének, de klinikai vizsgálatokban nem volt pozitív hatásuk a prognózisra (62, 63).
- A régóta használt metformin hatását ADPKD-ben kis esetszámú vizsgálatokban elemezték. Az első megfigyelés három, ADPKD-vel kezelt testvérpár esetében történt, ahol az egyik nővérnél 2-es típusú diabetes miatt metforminterápiát indítottak. A beteg progressziója háromszor lassabbnak bizonyult a testvéreiéhez képest (64). Egy másik retrospektív vizsgálatban a metformint szedő betegek bGFR-csökkenése 2,5% volt, míg a metforminra nem szedő betegek esetében ez 16%-nak adódott három év alatt (65). A metformin az AMP-aktivált proteinkináz aktivátora (AMPK), amely a CFTR és az mTOR gátlásán keresztül képes lassítani a cisztaképződést (1. ábra). Emellett az AMPK-tól függetlenül is gátolja a cAMP-szintet (66–68). A TAME PKD randomizált, placebokontrollált klinikai vizsgálatban 97, megtartott vesefunkciójú, 18–60 év közötti beteget vontak be: a metformin lassította a GFR-csökkenés ütemét (–1,71 vs. –3,07 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év; p=0,2), ezzel szemben a TKV növekedése nem szignifikánsan magasabbnak adódott a gyógyszert szedők körében (3,87% vs. 2,16%; p=0,38) (69).

- A venglustat egy glükózil-ceramid-szintáz-inhibitor, amely a glükózil-ceramid-szint csökkentésén keresztül gátolja a sejtekben a glucosphyngolipid képződését. Mind egerekben, mind emberben kimutatták a glycosphyngolipidek szerepét a cisztogenezisben, így ez is terápiás lehetőség lehet a későbbiekben (70).
- Az EGFR-út vonal gátlása szintén jótékony hatással lehet cisztás vesebetegekben. A tesevatinib autoszomális recesszív PKD-modellben a ciszták növekedését gátolta (71).

## Összefoglalás

Az ADPKD, mint a leggyakoribb örökletes progresszív vesebetegség, jelentős hatással bír a betegek életkilátására, életminőségére és az egészségügyi ellátórendszerre. A betegek nagy része előbb-utóbb vesepótló kezelésre szorul. Míg a betegség patogeneziséről, genetikai hátteréről sokat tudunk, annak terápiája még nem megoldott. Az életmódbeli változásokon és a hipertonia kezelésén kívül ma a V2-receptor-antagonista tolvaptan képes a progressziót lassítani. Az ajánlásnak megfelelően kiválasztott betegpopulációban széles körű alkalmazása szakmailag megalapozott és indokolt.

Hazánkban a tolvaptan egyedi méltányossági támogatással elérhető olyan 18 év feletti betegek esetében, akiknél a krónikus vesebetegség 1–4. stádiumú, és igazolt, hogy a betegség gyors progressziójú. Használatával az ESKD kialakulásáig eltelt idő megnyújtható, így a klinikai gyakorlatban való széles körű elterjedésével a betegeink profitálhatnak.

## Irodalom

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60601-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60601-1)
2. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0804458>
3. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;67:792-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
4. Malekshahi T, Khoshdel Rad N, Serra AL, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Disrupted pathways and potential therapeutic interventions. *J Cell Physiol* 2019;234:12451-70. <https://doi.org/10.1002/jcp.28094>
5. Su Q, Hu F, Ge X, et al. Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science* 2018;361. <https://doi.org/10.1126/science.aat9819>
6. Xu GM, Sikaneta T, Sullivan BM, et al. Polycystin-1 interacts with intermediate filaments. *J Biol Chem* 2001;276:46544-52. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107828200>
7. Grieben M, Pike AC, Shintre CA, et al. Structure of the polycystic kidney disease TRP channel Polycystin-2 (PC2). *Nat Struct Mol Biol* 2017;24:114-22. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3343>
8. Retailliau K, Duprat F. Polycystins and partners: proposed role in mechanosensitivity. *J Physiol* 2014;592:2453-71. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271346>
9. Ma M, Tian X, Igarashi P, et al. Loss of cilia suppresses cyst growth in genetic models of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2013;45:1004-12. <https://doi.org/10.1038/ng.2715>
10. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F849-863. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00181.2009>
11. Verschuren EHJ, Mohammed SG, Leonhard WN, et al. Polycystin-1 dysfunction impairs electrolyte and water handling in a renal precystic mouse model for ADPKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315:F537-F546. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00622.2017>
12. Cabrita I, Talbi K, Kunzelmann K, et al. Loss of PKD1 and PKD2 share common effects on intracellular Ca(2+) signaling. *Cell Calcium* 2021;97:102413. <https://doi.org/10.1016/j.cecc.2021.102413>



13. Dong K, Miao H, Jia X, et al. Identification of a pathogenic mutation in a Chinese pedigree with polycystic kidney disease. *Mol Med Rep* 2019;19:2671-9. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9921>
14. Vasileva VY, Sultanova RF, Sudarikova AV, et al. Insights Into the Molecular Mechanisms of Polycystic Kidney Diseases. *Front Physiol* 2021;12:693130. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693130>
15. Reiterova J, Tesar V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23063317>
16. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019;393:919-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32782-X)
17. Arnaud T, Sellin L, Benzing T, et al. Cellular activation triggered by the autosomal dominant polycystic kidney disease gene product PKD2. *Mol Cell Biol* 1999;19:3423-34. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.5.3423>
18. Dere R, Wilson PD, Sandford RN, et al. Carboxy terminal tail of polycystin-1 regulates localization of TSC2 to repress mTOR. *PLoS One* 2010;5:e9239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009239>
19. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, et al. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002;109:157-68. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00716-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00716-X)
20. Zheleznova NN, Wilson PD, Staruschenko A. Epidermal growth factor-mediated proliferation and sodium transport in normal and PKD epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1301-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2010.10.004>
21. Kocer D, Karakukcu C, Ozturk F, et al. Evaluation of Fibrosis Markers: Apelin and Transforming Growth Factor-beta1 in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Ther Apher Dial* 2016;20:517-22. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12412>
22. Elberg D, Jayaraman S, Turman MA, et al. Transforming growth factor-beta inhibits cystogenesis in human autosomal dominant polycystic kidney epithelial cells. *Exp Cell Res* 2012;318:1508-16. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.03.021>
23. Kim H, Park S, Jhee JH, et al. Urinary angiotensinogen level is associated with potassium homeostasis and clinical outcome in patients with polycystic kidney disease: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20:104. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1292-3>
24. Brosnahan GM, Abebe KZ, Moore CG, et al. Determinants of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Is it Blood Pressure or Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Blockade? *Curr Hypertens Rev* 2018;14:39-47. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180322110209>
25. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med* 2013;19:488-93. <https://doi.org/10.1038/nm.3092>
26. Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1053-62. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2882-8>
27. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03495-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03495-3)
28. Hogan MC, Abebe K, Torres VE, et al. Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:155-164.e156. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.051>
29. Maeda T, Uchida Y, Oyamada K, et al. Thrombosis in inferior vena cava due to enlarged renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Intern Med* 2010;49:1891-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3748>
30. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001;38:777-84. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27720>
31. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival - an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl4):iv15-25. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu017>
32. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008050507>
33. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:13-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050483>
34. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, et al. The PROPCKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:942-51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015010016>
35. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:640-47. <https://doi.org/10.2215/CJN.03250410>
36. Henry HL, Luntao EM. Interactions between intracellular signals involved in the regulation of 25-hydroxyvitamin D3 metabolism. *Endocrinology* 1989;124:2228-34. <https://doi.org/10.1210/endo-124-5-2228>
37. Ilatovskaya DV, Levchenko V, Pavlov TS, et al. Salt-deficient diet exacerbates cystogenesis in ARPKD via epithelial sodium channel (ENaC). *EBioMedicine* 2019;40:663-74. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.006>
38. Wong ATY, Mannix C, Grantham JJ, et al. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open* 2018;8:e018794. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018794corr1>
39. El-Damanawi R, Lee M, Harris T, et al. Randomised controlled trial of high versus ad libitum water intake in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of the DRINK feasibility trial. *BMJ Open* 2018;8:e022859. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3294762>
40. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402685>
41. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402686>
42. Kipp KR, Rezaei M, Lin L, et al. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F726-F731. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00551.2015>
43. Warner G, Hein KZ, Nin V, et al. Food Restriction Ameliorates the Development of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1437-47. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020132>
44. Torres JA, Kruger SL, Broderick C, et al. Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metab* 2019;30:1007-23.e1005. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.012>
45. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:337-48. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
46. Wang X, Gattone V, 2nd, Harris PC, et al. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846-51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121090>
47. Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-6. <https://doi.org/10.1038/nm935>
48. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:18-32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040398>
49. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>
50. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:210-19. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.028>
51. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:477-89. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx043>
52. Muller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:825-39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312>
53. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710030>
54. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:361-8. <https://doi.org/10.2215/CJN.04560510>

55. Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:883-95. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.06.023>
56. Kramers BJ, van Gastel MDA, Boertien WE, et al. Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan. *Am J Kidney Dis* 2019;73:354-62. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.09.016>
57. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.018>
58. Kramers BJ, van Gastel MDA, Meijer E, et al. Case report: a thiazide diuretic to treat polyuria induced by tolvaptan. *BMC Nephrol* 2018;19:157. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0957-7>
59. Bankir L, Guerrot D, Bichet DG. Vaptans or voluntary increased hydration to protect the kidney: how do they compare? *Nephrol Dial Transplant*. 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab278>
60. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, et al. Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2010-19. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.15870>
61. Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med* 2019;16:e1002777. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002777>
62. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003491>
63. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907419>
64. Capuano I, Riccio E, Caccavallo S, et al. ADPKD and metformin: from bench to bedside. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:1341-2. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01770-1>
65. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, et al. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol* 2018;19:282. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1090-3>
66. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2462-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011498108>
67. Rees S, Kittikulsuth W, Roos K, et al. Adenylyl cyclase 6 deficiency ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:232-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013010077>
68. Casarella A, Nicotera R, Zicarelli MT, et al. Autosomic dominant polycystic kidney disease and metformin: Old knowledge and new insights on retarding progression of chronic kidney disease. *Med Res Rev* 2022;42:629-40. <https://doi.org/10.1002/med.21850>
69. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int* 2021;100:684-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.013>
70. Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Oral Venglustat in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10:86-98. <https://doi.org/10.1002/cpdd.865>
71. Sweeney WE, Frost P, Avner ED. Tesevatnib ameliorates progression of polycystic kidney disease in rodent models of autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Nephrol* 2017;6:188-200. <https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i4.188>

## REFERÁTUM

# A magas vérnyomásban szenvedő felnőtt személyek cardiovascularis eseményeinek gyakorisága az általánosan alkalmazott antihypertensív szerek esti, illetve reggeli adásakor: az Egyesült Királyságban végzett TIME prospektív, véletlenszerű betegbeválasztásos, nyílt elrendezésű, vak végpontú klinikai vizsgálat eredményei

Isla S. Mackenzie, Amy Rogers, Neil R. Poulter, Bryan Williams, Morris J. Brown, David J. Webb, et al. TIME Study Group: Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*, előzetes elektronikus közlés: 2022. 10. 11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)

Korábbi tanulmányok eredményei felvetették, hogy az antihypertensív gyógyszerek esti adása kedvezőbb kimenettel járhat, mint a reggeli adagolás. A „Treatment in Morning versus Evening” (TIME) tanulmányban azt vizsgálták, vajon a magas vérnyomásban szenvedő páciensekben az általánosan alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esti adása javítja-e a cardiovascularis kimenetelt, a reggeli adással összehasonlítva. A TIME prospektív, a napi gyakorlatot tükröző, decentralizált, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálatot az Egyesült Királyságban végezték, amelybe 18 éves vagy idősebb, hypertoniában szenvedő, legalább egy vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő személyeket vontak be. Kizárták a tanulmányból azokat a pácienseket, akik váltott műszakban rendszeresen éjszaka is dolgoztak, vagy akik naponta 1-nél többször

szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszert. A megfelelő pácienseket véletlenszerűen, 1:1 arányban, korlátozás, előzetes kockázatelemzés vagy minimális feltételek meghatározása nélkül vonták be, és a megszokott vérnyomáscsökkentő gyógyszereiket vagy reggel (06:00–10:00 óra) vagy este (20:00–00.00 óra) vették be. Amennyiben a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek között diureticum is volt, az esti gyógyszerbevételi csoportba sorolt személyeket megkérték, hogy a vizelethajtót is a többi gyógyszerrel együtt vegyék be, de ha nycturia jelentkezett, lehetséges volt csak a diureticumnak a koraesti, 18 órákor történő bevétele is. A bevonás előtti szűrés, a vizsgálatban részvételhez az írásos beleegyezés, a véletlenszerű besorolás és a követés elektronikusan, a tanulmány honlapján keresztül vagy

email formájában történt. A követési kérdőíveket a résztvevők a besorolás után egy hónappal, majd háromhavonta töltötték ki, minden esetben arra rákérdezve, hogy az előírt időpontban veszik-e be a gyógyszereket és az előző kontroll óta volt-e valamilyen nemkívánatos vagy a vizsgálat szempontjából fontos esemény. Amikor a követéskor a páciens azt jelezte, hogy nem a besorolásnak megfelelő időpontban szedi a vérnyomáscsökkentő gyógyszereit, rákérdeztek, hogy ennek az oka mellékhatás, orvosi tanács vagy valamilyen kényelmetlenség volt-e, de a személy továbbra is bennmaradt a vizsgálatban. A tanulmány kezdetekor arra is rákérdeztek, hogy kinek van otthoni vérnyomásmérője és hajlandó-e a mérési eredményeket beküldeni. A betegeket követték és elemezték a vascularis eredetű halálozást vagy a nemhalálos myocardialis infarctust vagy a nemhalálos szélütést magába foglaló elsődleges összetett végpont bekövetkezésének a gyakoriságát. A másodlagos végpontok közé tartoztak a nemhalálos myocardialis infarctus vagy a szélütés miatti kórházi kezelés, a vascularis eredetű halál, a teljes halálozás, a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés vagy halál, a gyógyszeresedés időpontjának a betartása, a nemkívánatos események (elesés, törések, egyéb nemkívánatos események). Szemészeti kérésre a másodlagos végpontok közé sorolták a glaucoma miatti kórházi kezelést (mivel az éjszakai hypotonia ronthatja a glaucomát). A végpontokat a vizsgálati személy jelentése vagy a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat adatbázisában rögzített jelentés alapján határozták meg, amit egy olyan bizottság minősített, amelyik nem ismerte az adott egyén vizsgálati csoportba besorolását. Minden, véletlenszerű besorolásra került személynél (intention-to-treat population) elemezték az elsődleges végpont elsőként bekövetkezett eseményéig eltelt időt. Minden olyan személynél értékelték a biztonságosságot is, aki legalább egy utánkövetési kérdőívet visszaküldött. Számos elemzési alcsoportot is képeztek az életkor, a nem, a BMI, a dohányzás, az anamnézisben szereplő szívroham, szélütés, cardiovascularis betegség, diabetes mellitus, egy adott gyógyszercsoportba tartozó antihypertensivum alkalmazása vagy annak mellőzése figyelembe vételével. A közleményben a teljes TIME tanulmány eredményeit ismertették. 2011. december 17-től 2018. június 5-ig 24 610 személynél végeztek szűrővizsgálatot a bevonhatóság megítélésének a céljával, és 21 104 pácienszt soroltak be véletlenszerűen az esti (n=10 503) vagy a reggeli (n=10 601) gyógyszerbevételi csoportba. A vizsgálati csoportokba sorolt páciensek klinikai jellemzői kiegyensúlyozottak voltak. A tanulmányba bevonáskor

a résztvevők átlagos életkora 65,1 év (SD 9,3), a férfiak aránya 57,5% (n=12 136), a nők aránya 42,5% (n=8968), a fehér bőrű páciensek száma 19 101 (90,5%), a fekete, az afrikai, a karibi vagy a fekete brit személyeké 98 (0,5%) volt, az etnikum nem szerepelt 1637 résztvevőnél (7,8%). A tanulmány befejezése előtt az esti gyógyszerbevételi csoportból 437 (4,2%), a reggeli gyógyszerbevételi csoportból 434 (4,1%) halt meg. 2725 páciensnek az anamnézisében volt cardiovascularis betegség (13,0%). A tanulmány teljes követési idejének a végéig (2021. március 31.) a páciensek medián követési ideje 5,2 év (interquartilis tartomány 4,9–5,7) volt. Az esti gyógyszerbevételekre besorolt 10 503 résztvevő közül 529-nél (5,0%), a reggeli gyógyszerbevételi csoportba besorolt 10 601 személy közül 318-nál (3,0%) idő előtt befejezték a követési időszakot. Az elsődleges vizsgálati végpont az esti gyógyszerbevételi csoportban 362 résztvevőnél (3,4%) következett be (0,69 esemény [95% konfidenciaintervallum – CI 0,62–0,76] /100 páciens-év), a reggeli gyógyszerbevételi csoportban 390 páciensnél (0,72 [95% CI 0,65–0,79] / 100 személy év), ami alapján a nem illesztett kockázati arány 0,95 [95% CI 0,83–1,10]; p=0,53) volt. A másodlagos végpontok gyakoriságában és az alcsoportok szerinti elemzéskor sem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A kezelési csoportba sorolás nem járt biztonságossági kockázattal. Egyes mellékhatások (pl. bizonytalanságérzés, megsédülés, emésztőszervi panaszok) a reggeli gyógyszereszedéskor, mások (éjszakai és napközbeni toalett-használat) az esti gyógyszerbevételekor voltak gyakoribbak. Az otthoni vérnyomásmérővel rendelkező személyek közül az esti gyógyszerbevételi csoportból 82%, a reggeli adagolási csoportból 79,8% küldött be legalább 1 vérnyomásmérési sorozatot. A vérnyomásmérések 08:00–09:00, illetve 22:00–23:00 órákban történtek. A gyógyszereket este szedő csoportnak a reggeli vérnyomása volt átlagosan 1,8/0,4 Hgmm-rel alacsonyabb, az esti vérnyomása viszont 1,1/0,9 Hgmm-rel magasabb, mint a gyógyszert reggel bevevő csoportban (a különbség statisztikailag szignifikáns volt). A TIME tanulmány eredményei alapján, az antihypertensiv gyógyszerek esti bevétele vagy reggeli bevétele nem különbözött a jelentős cardiovascularis események bekövetkezésének a kockázatában. A pácienseknek azt lehet tanácsolni, hogy a rendszeresen előírt antihypertensiv gyógyszereket bármely olyan időpontban bevehetik, amelyek számukra a legkevésbé nemkívánatos hatással jár.

Vályi Péter

## ESETISMERTETÉS

## Rhabdomyolysis mint a biliaris obstrukció első klinikai jele

VÁRADY Tímea, ARÁNYI József, TÓTH Kinga, PENYIGE József, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, II. Sz. Belgyógyászati (Gasztroenterológia-Nefrológia) Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A klinikai gyakorlatban elterjedt sztatinterápia mellékhatásai során leggyakrabban izompanaszokkal találkozunk. Ennek legsúlyosabb formája a rhabdomyolysis, amely potenciálisan életveszélyes következményekkel járhat. Az állapot kezelése mellett az etiológia tisztázása minden esetben szükséges. Egyes hajlamosító állapotok mellett a sztatinek metabolizációjának sérülése lehet a kulcsmozzanat. Esetünkben nem gyógyszer-interakció, hanem a sztatín májon keresztüli kiürülésének gátlása vezetett rhabdomyolysis kialakulásához és derített fényt egy addig tünetmentes betegségre.

**Kulcsszavak:** esetleírás, sztatín, rhabdomyolysis, biliaris obstrukció, veseelégtelenség

## Rhabdomyolysis as the first clinical sign of biliary obstruction

Várady T, Arányi J, Tóth K, Penyige J, Dolgos Sz.

**Summary** – The most common side effects of the widely prescribed statin therapy are muscle related symptoms. The most severe complication is rhabdomyolysis, which carries potential life threatening consequences. After the initiation of treatment of the clinical situation we have to search for the etiology as well. Beside certain conditions predisposing to muscle injury, the key point may be the change in statin metabolism. Here we present the case of a statin induced rhabdomyolysis not caused by drug interaction, but due to the impaired biliary excretion of atorvastatin, which revealed a previously symptom-free disease with biliary obstruction.

**Keywords:** case report, statin, rhabdomyolysis, biliary obstruction, renal failure

## Esetbemutató

A 77 éves nőbeteg anamnéziséből kiemelendő több mint 20 éve lezajlott akut myocardialis infarctus, ehhez kötődő tartós klopidozól és atorvasztatin szedése. Aktuálisan a beteget neurológiai osztályon vizsgálták napok alatt fokozódó súlyos, főként alsó végtagokat érintő izomgyengeség miatt. Neurológiai konzílium alsó végtagi túlsúlyú tetraparesist véleményezett, koponya-CT-n krónikus multiplex vascularis laesiók mellett friss eltérés nem igazolódott. Laborvizsgálattal extrém emelkedett kreatinínáz- (CK 73 220 U/l), LDH- (5534 U/l), emelkedett transzaminázértékek (GOT 2145 U/l, GPT 776 U/l, GGT 911 U/l, ALP 933 U/l), emelkedett szérumbilirubin-szint (51/25  $\mu\text{mol/l}$ ), akut veseelégtelenség (kreatinin 234  $\mu\text{mol/l}$ , CN 18 mmol/l, GFR 17 ml/perc/1,72 m<sup>2</sup>), normokalaemia, normális CRP igazolódott. Vizeletvizsgálat haemoglobinuriát, az üledékben urát-kristályok ürülését igazolta.

A kezdeti vizsgálatokat követően a beteg ellátása, kivizsgálása osztályunkon folytatódott. A klinikum és a laboreltérések alapján akut veseelégtelenséggel járó rhabdomyolysist véleményeztünk.

Sztatinterápia felfüggesztése mellett masszív parenteralis folyadékpótlást indítottunk, amelyre retenciós értékei nagyon lassú regressziót mutattak, de diuresise mindvégig megtartott volt, vese-pótló kezelésre nem szorult. A rhabdomyolysis kialakulásában trauma, extrém izomterhelés, hyperthermia nem merült fel. A

**Levelező szerző:**

Dr. Dolgos Szilveszter,  
Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály;  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
E-mail: [dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu](mailto:dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.026>

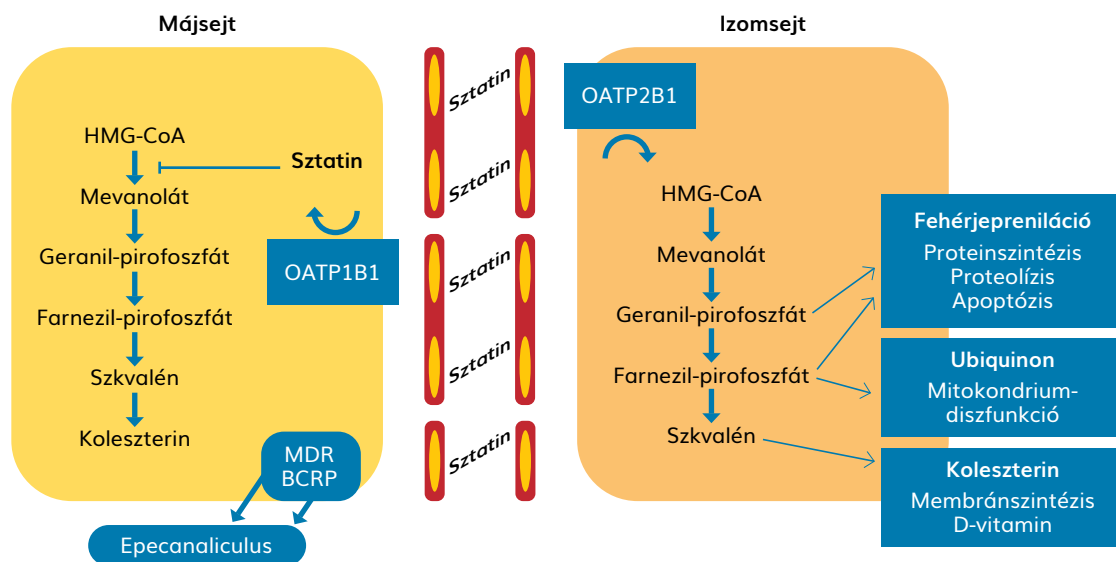
Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):247-50.

klinikai kép stabil dózisz sztatinszedés mellett alakult ki, ezért a klinikai kép háttérében valamely hajlamosító tényező és sztatinszedés együttesét, vagy a sztatín metabolizmusának megváltozását valószínűsítettük. Vizsgálatainkkal a hypothyreosist kizártuk, autoimmun myopathia irányába szerológiai vizsgálatot helyeztünk kilátásba. A beteg részletes kikérdezése alapján sztatint érintő gyógyszer-interakcióra sem derült fény. A laborvizsgálattal észlelt jelentősen emelkedett LDH- és transzaminázértékek háttérében masszív izomnecrosis merült fel, ugyanakkor az obstrukciós hepaticus enzim emelkedésének háttérében a rutin hasi ultrahangvizsgálat kifejezett intrahepaticus epeúti tágulatot és tág ductus choledochust igazolt.

Klopidozól felfüggesztése után ERCP történt, amely során Vater-papilla-adenomának megfelelő kép, a ductus choledochus distalis szakaszán szűkület igazolódott. Sphincterotomia és epeúti stentimplantáció történt. Bár a betegnél emelkedett CA-19-9-szint (213 U/ml) volt mérhető, a sphincterotomia miatt Vater-papilla-biopsziát csak a későbbiekben végeztünk. Az egyelőre 10 ml/perc körüli GFR-re tekintettel CT-, illetve MR-vizsgálatát halasztottuk. Időközben az immunszerológia negatívnak bizonyult. Kezdetben, mivel a beteg izomgyengesége a sztatín elhagyása ellenére is tovább perzisztált, a ritka immunmediált nekrotizáló myositis lehetősége is felmerült.

A klinikai képet újragondolva, arra a következtetésre jutottunk, hogy a fokozott sztatínhatás ezúttal nem a (klinikusi köztudatban már rögzült) CYP3A4 enzimgátló, illetve -transzport

**1. ábra.** A sztatinkok mind a májsejtbe, mind az izomsejtbe az organikus anion transzport proteinek (OAT) segítségével jutnak be. Metabolizáció után a sztatinkok biliaris excretiója az MDR (multidrug resistance) és BCRP (breast cancer resistance protein) transzportmolekulák segítségével valósul meg. A HMG-CoA-reduktáz gátlása és a mevanolát útvonal sérülése az izomsejtben a fehérjepreniláció változásán keresztül, illetve az ubiquinonszint csökkenésén és a mitokondriális energiatermelés sérülésén keresztül végeredményben az izomsejt apoptózist segíti elő. Ezen változásokat teszik felelőssé a myotoxicus mellékhatások kialakulásában (9)



molekulagátló gyógyszerekkel való interakció, hanem az atorvasztatin biliaris excretiójának akadályozása révén jött létre. A betegnél a későbbiekben számos alkalommal észleltünk epeúti stentmigrációt, következményes cholangitist, ami miatt többszöri ERCP és stent-újrapozicionálás történt, illetve elhúzódó antibiotikus kezelésre volt szükség. Bár a Vater-papilla-biopszia malignitást nem igazolt, a későbbiekben extrém emelkedést mutató CA-19-9-szint (1200 U/ml) miatt epeúti szövettani mintavétel történt, amely pancreatobiliaris adenocarcinoma jelenlétét igazolta, illetve az epeúti obstrukció tartós megoldására epeúti fémstent-implantáció történt. Az időközben normalizálódott vesefunkció és CK-szint mellett a beteg onkológiai gondozásba került.

## Megbeszélés

Az átlagpopuláció túlnyomó többségét érintő cardiovascularis betegségek gyógyszeres terápiájában alapvető szerepet kapnak a lipidcsökkentésben hatékony sztatinkok. Hatásukat a koleszterinbioszintézis sebességmeghatározó lépésének, a HMG-CoA-reduktáz enzim működésének gátlásán keresztül fejtik ki. A legpotensebb molekula az atorvasztatin és a rozuvasztatin, amelyek dóziszfüggően 38–52%-os, illetve 52–63%-os LDL-koleszterin-szint-csökkenéshez vezetnek (1, 2). A sztatinkokkal kapcsolatos mellékhatásokat és pleiotrop hatásokat illetően egyre több adattal rendelkezünk. Egyértelműen az izmokat érintő, myotoxicus mellékhatások a leggyakoribbak (statin associated muscle symptoms – SAMS). Májenzim-emelkedés szintén gyakran előfordul, azonban dózisredukció vagy sztatinváltás csak a normálértéket háromszorosan meghaladó enzimértékek esetén szükséges, rutinszerű rendszeres májenzim-ellenőrzést újabban az FDA nem is javasol

(3). Lényeges azonban kiemelni, hogy a sztatinkok döntően biliaris excretióval ürülnek a szervezetből, ezért az obstruktív májbetegségek szintén fontos hajlamósító tényezők a myotoxicus mellékhatásokkal kapcsolatban. Amennyiben obstrukciós májenzim-emelkedés észlelhető, mindenképpen megfontolandó a sztatink átmeneti felfüggesztése és mihamarabbi kivizsgálás az epeúti obstrukció okának kiderítésére.

Az irodalomban beszámoltak olyan esetről, amikor sztatinszedés mellett az epeúti intervenciót követően alakult ki rhabdomyolysis és akut veseelégtelenség az átmeneti epeúti obstrukció és gátlott sztatinkürülés következtében (4). Egy másik esetben pedig az abdominalis nyirokcsomó-metasztázisok okozta ductus choledochus kompresszióra és biliaris obstrukcióra rhabdomyolysis kialakulása kapcsán derült fény egy antiandrogén és adjuváns sztatinkelésben részesülő prostatacarcinomás betegnél (5).

A sztatinkok okozta gyakori izompanaszok hátterében álló okok jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezik, amelyek hátterében alapvetően genetikai eltéréseket és az izomzat energia-háztartásában létrejövő változásokat feltételeznek (6, 7) (1. ábra). A sok esetben nehezen objektivizálható panaszok, sajnos, gyakran a terápiahűség rovására mennek. Az izompanaszok közé soroljuk a myalgia (izomfájdalom, „flu-like” tünetek CK-emelkedés nélkül), a myopathia (izomgyengeség izomfájdalomtól függetlenül, normál vagy emelkedett CK-val), a myositist (izomgyulladás) és az izomnecrosist (CK-emelkedés). 3-10-szeres CK-enzim-emelkedés esetén enyhe, 10-50-szeres esetén mérsékelt, 50-szeres fölötti emelkedés esetén pedig súlyos izomnecrosisról beszélünk. Izomnecrosis (következményes izomtűnetek) és myoglobinuria/pigmentnephropathia együttese esetén beszélünk rhabdomyolysissról (8).

### 1. táblázat. A két legpotensebb sztatín (atorvasztatin, rozuvasztatin) alapvető tulajdonságai

	Atorvasztatin	Rozuvasztatin
Metabolizáció	CYP3A4-függő	citokróm P450 enzimek gyenge szubsztrátja
Májsejttranszport-molekulák	OAT és BCRP	OAT és BCRP
Oldékonyság	lipofil	hidrofil
Renalis excretio	2%	10%

Sztatinszedés melletti súlyos izomkárosodás csak ritkán, az esetek nagyjából 0,1%-ában jelentkezik, gyakorlatilag csak gyógyszer-interakció vagy más hajlamosító tényező együttes fennállása esetén. Az izomkárosodás esélye függ a sztatín dózistól és típusától is, amelyben főként a gyógyszer akkumulációja, a májban való metabolizációja meghatározó.

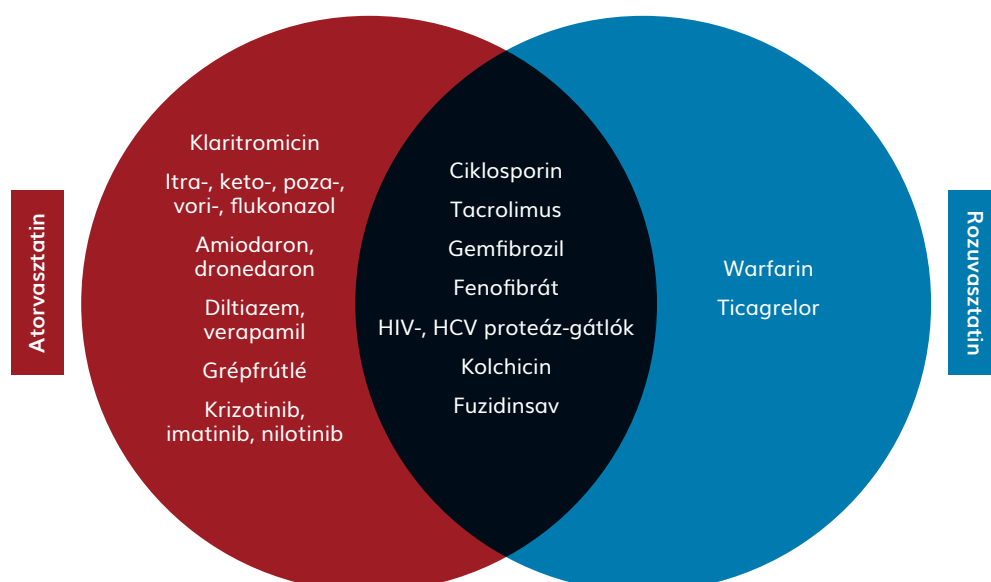
A két leggyakrabban alkalmazott és leghatékonyabb sztatín alapvető tulajdonságait és a velük kapcsolatos leggyakoribb gyógyszer-interakciókat a 1. táblázatban és 2. ábrán foglaltuk össze.

A gyógyszer-interakciók mellett fontos bizonyos betegségeket is keresnünk izompanaszokkal jelentkező sztatint szedő betegeknél, amelyek hajlamosítanak ezen tünetek megjelenésére vagy akár rhabdomyolysishez is vezethetnek. Az egyik ilyen állapot a hypothyreosis, amely önmagában is proximális izomgyengeséggel és gyakori CK-emelkedéssel jár. Az alacsony D-vitamin-szint, a hypokalaemia és a hypophosphataemia, a diabeteses ketoacidosis szintén hajlamosító állapot lehet. Sztatinszedés mellett az amyotrophiás lateralsclerosis, a myasthenia gravis, a dermatomyositis/polymyositis, az inclusiós test myositis tünetei hamarabb jelentkezhetnek, bizonyos öröklött anyagcsere-betegségek tünetei romolhatnak. Nagyon ritkán, 100 000 betegből 2-3 esetben pedig maga a sztatinszedés válthat ki immunmediált nekrotizáló myositist (10). Utóbbi esetben a jellegzetesen proximális izomgyengeség és a jelentős CK-emelkedés a sztatín elhagyása ellenére perzisztál. Az állapot hátterében HMG-CoA-reduktáz-ellenes

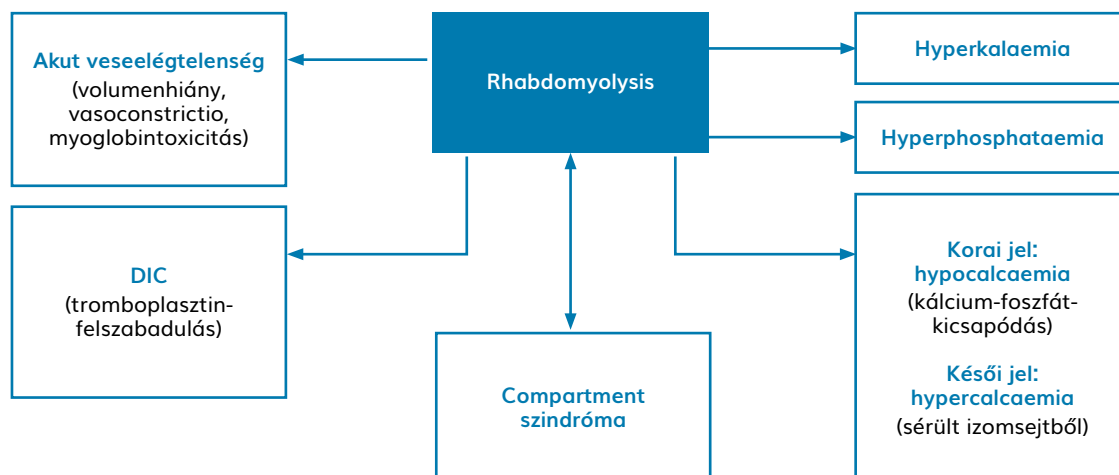
autoantitestek keletkezése mutatható ki, amelyek azonosítása egyrészt diagnosztikus, másrészt a titerszint – egyes megfigyelések szerint – összefüggést mutat a betegség súlyosságával. EMG-vel myopathia, spontán aktivitási jelek észlelhetők, az izombiopszia pedig pauci-immun nekrotizáló myositist mutat, tipikusan lymphocytás infiltráció nélkül. Kezelésében alapvető az elhúzódó szteroidteápia, immunszuppresszív szerek (metotrexát, azathioprin, mikofenolat-mofetil, rituximab), refrakter esetekben pedig IVIG adása (11).

Az izmokat érintő károsodás legsúlyosabb formája a rhabdomyolysis. A rhabdomyolysisról definíciószerűen izomnecrosis, következményes izomfájdalom és/vagy izomgyengeség, valamint myoglobinuria (tea/kólaszerű vizelet) együttes fennállása esetén beszélünk. A rhabdomyolysis megelőzése és felismerése a potenciálisan életveszélyes szövődmények miatt fontos. A folyamat során etiológiától függetlenül az izomsejt energiaellátásának és energiaigényének felbomlása jön létre. A Na/K-ATP-áz leállása emelkedett intracelluláris nátrium- és kalciumkoncentrációhoz vezet, amely sejtduzzanat és enzimatisz változások nyomán végül a sarcolemma sérüléséhez, a sejttartalom kiáramlásához vezet. A többek között kiáramló myoglobin önmagában nem nephrotoxicus, azonban a belőle savas közegben felszabaduló ferrihematin igen. Emellett a myoglobinprecipitáció okozta tubularis obstrukció szintén hozzájárul az akut veseelégtelenség kialakulásához (12). Ez az esetek 10-40%-ában alakul ki, ami akár vesepótló kezelést is szükségessé tehet. A szövetsérülés és tromboplasztinfelszabadulás

### 2. ábra. Az atorvasztatint és rozuvasztatint érintő leggyakoribb gyógyszer-interakciók



3. ábra. A rhabdomyolysis legsúlyosabb szövődményei



kapcsán kialakuló DIC, illetve a hirtelen kialakuló ionzavarok akár fatális kimenetellel is járhatnak (3. ábra). A terápia legfontosabb feladata az akut veseelégtelenség kialakulásának megelőzése, a sav-bázis eltérések és ionzavarok korrigálása. Kezdetben agresszív, 500-1000 ml/h volumenpótlás szükséges egyrészt a renalis ischaemiás károsodás kivédésére, másrészt a tubularis áramlás fenntartására, a hemipigment-toxicitás és castképződés megelőzésére, amíg a CK 5000 U/l alá nem csökken, a céldiuresis 200 ml/h. Alkalmazás javasolt bikarbonát adásával (150 ml 8,4%-os Na-bikarbonát 1000 ml 5%-os glükózoldatban, 200 ml/h sebességgel), ami hypocalcaemia, 7,5 fölötti pH, illetve 30 mmol/l  $\text{HCO}_3^-$ -szint elérése esetén felfüggesztendő. A kacsdiuretikumok a hypocalcaemiát és a castképződést még fokozhatják is, ezért adásuk kizárólag volumentöbblet esetén jön szóba. A már kialakult veseelégtelenség esetén pedig hyperkalaemia, súlyos sav-bázis eltérés, volumentöbblet és oliguria korrigálására vesepótló kezelés indítása szükséges.

## Összefoglalás

A számos gyógyszer-interakció, illetve myotoxicitásra hajlamosító állapot miatt a kórházi nefrológiai gyakorlatban találkozhatunk a sztatínok okozta mellékhatásokkal, akár súlyos-életveszélyes állapotot eredményező rhabdomyolysissal is. Saját gyakorlatunkban a fent bemutatott eseten kívül a közelmúltban még két olyan beteget kezeltünk, akiknél epeúti obstrukció (és cholangitis) következtében a változatlan dóziszú atorvasztatinterápia mellett rhabdomyolysis alakult ki. Mindhárom esetben az epeúti obstrukció operatív endoszkópos megoldása, valamint a komplex konzervatív terápia eredményeként a rhabdomyolysist kísérő akut vesefunkció-romlás visszafordítható volt, illetve fatális szövődmény nem alakult ki.

## Irodalom

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81(5):582-7. PubMed PMID: 9514454. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00965-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00965-x)
2. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1(4):495-505. PubMed PMID: 15030249. <https://doi.org/10.1586/14779072.1.4.495>
3. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2016. 2022. 07. 30.
4. Kolhe N, Lewis J, McCulloch TA. Risk of statin-induced rhabdomyolysis in patients with hepatic impairment. *BMJ Case Rep* 2014;2014. Epub 20140911. PubMed PMID: 25213784; PubMed Central PMCID: PMC4166132. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204013>
5. Desikan SP, Sobash P, Fisher A, Desikan R. Statin-Induced Rhabdomyolysis Due to Pharmacokinetic Changes From Biliary Obstruction in a Patient With Metastatic Prostate Cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;8:2324709620947275. PubMed PMID: 32755252; PubMed Central PMCID: PMC7543161. <https://doi.org/10.1177/2324709620947275>
6. Brunham LR, Baker S, Mammen A, Mancini GBJ, Rosenson RS. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res* 2018;114(8):1073-81. PubMed PMID: 29878063; PubMed Central PMCID: PMC6014181. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy119>
7. Patrick du Souich GR, Robert Dufour. Myotoxicity of statins: Mechanism of Action. *Pharmacol Ther* 2017;175:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.029>
8. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3Suppl):S58-71. PubMed PMID: 24793443. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
9. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine* 2020;87(1):37-42. Epub 20190206. PubMed PMID: 30735805. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.018>
10. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2016;374(7):664-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1515161>
11. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(1):11-20. PubMed PMID: 29480216; PubMed Central PMCID: PMC5836404. <https://doi.org/10.3233/JND-170282>
12. Arányi J, Radó J. Rhabdomyolysis in a medical student induced by body-building exercise (rhabdomyolysis following acute muscular exertion). *Orv Hetil* 1992;133(31):1965-7. PubMed PMID: 1495807.

## NEKROLÓG

## Illyés Miklós

1950–2022



A Magyar Hypertonia Társaság vezetősége nevében szomorú szívvel tudatjuk, hogy társaságunk első főtitkára, Illyés Miklós életének 72. évében elhunyt.

Halálával egy nagyszerű, újtó szellemű kollégát, jó barátot veszítettünk el. Emlékét megőrizzük!

**Farsang Csaba**

az MHT örökös tiszteletbeli elnöke

**Járai Zoltán**

az MHT elnöke

## Visszaemlékezés

1981-ben, amikor a SOTE II. Belgyógyászati Klinikán dolgoztam, egyik reggel felhívott Nagy Zsolt professzor, az I. Sz. Kémia-Biokémiai Intézetből, hogy van egy barátja, aki akkoriban jött haza Líbiából, ahol nőgyógyásként működött, az Orvostovábbképző Intézetben Gáti professzornál dolgozik, és a terhességi hypertoniával szeretne foglalkozni, ezért kért, hogy fogadjam őt és döntsem el, hogy tudunk-e a továbbiakban ezen a témán együtt kutatni. Igenlő válaszomat követő napon keresett meg a kolléga, akit Illyés Miklósnak hívtak. Akkor tudtam meg tőle, hogy Gáti professzor beszerzett egy új duplex ultrahangkészüléket, amelyet az uterus és a placenta áramlásának vizsgálatára lehet használni, és hogy e készüléket az ő gondjaira bízta.

Szó szót követett, megállapodtunk, hogy hetente rendszeresen részt vesz a vizitemen. Így közösen kezdtünk az új projekten dolgozni. Ennek eredménye volt az első hazai, a terhességi hypertonia kezeléséről szóló irányelv. Miklós az arteria uterina véráramlásának és a placenta keringésének tanulmányozásával és a módszer rutinszerű alkalmazásával számos újszülött baba életét mentette meg.

A klinikán akkoriban kezdtünk alkalmazni egy új, japán gyártmányú, ágy melletti automata vérnyomásmonitort. Miklós azonnal felfigyelt az ebben rejlő potenciális vizsgálati lehetőségre, és tájékoztatott arról, hogy egy elektromérnök rokonával összefogva megcsinálnak egy nem ágy melletti, hanem hordozható vérnyomásmonitort.

Nem telt el sok idő, amikor az egyik vizit előtt letett az asztalomra egy kis dobozt. Ez volt az első Meditech ABPM készülék Magyarországon. Megalapították a Meditech Kft.-t és elkezdték a készülék sorozatgyártását. Ma már e készülék hatodik továbbfejlesztett változatát használhatjuk. Óriási jelentőségét az húzza alá, hogy számos háziorvos és kórház, illetve egyetemi klinika elérhető áron jutott hozzá ehhez a készülékhez. Alkalmazásával kiemelkedő, új szakmai és tudományos eredmények születtek, amelyeket az orvosok továbbképzésében is, de főleg a mindennapi betegellátásban hasznosíthatunk. Időközben Miklós megvédte

kandidátusi disszertációját „A magzati és a lepényi keringés ultrahangvizsgálatának klinikai jelentősége” címmel 1987-ben.

Miklós 1991. december 7-én megszervezte az I., majd a nagy siker okán 1992-ben a II. ABPM-szimposiumot, ahol a résztvevők közfelkiáltással elhatározták, hogy megalakítják a Magyar Hypertonia Társaságot. Az 1993-ban megalakult társaságunk Illyés Miklóst választotta meg első főtitkárnak.

Dr. Illyés Miklós idejekorán felfigyelt a telemedicinális monitorozás kiemelkedő jelentőségére, ezt a lehetőséget alkalmazta a vérnyomás-monitorozásra is: ez olyan új, általa kifejlesztett műszer segítségével vált lehetővé, amely telefonvonalon keresztül összeköti a beteg otthoni vérnyomásmérőjét a háziorvosi rendelő informatikai rendszerével, így a háziorvos jelzést kaphatott az állapotról. Később az artériás keringés tanulmányozása eredményeképpen kifejlesztette az artériák vizsgálatára az arteriográf készüléket, s megalapította a Magyar Artériás Stiffness Társaságot. Tevékenységét az új TensioMed Kft.-ben folytatta. Ez a cég 2005-ben megkapta a Magyar Szabadalmi Hivatal Millenniumi Díját és a harmadik lett a Deloitte leggyorsabban növekvő technológiai cégeket rangsoroló Fast 50 listáján...

Oktatómunkáját a Pécsi Tudományegyetem Doktori Iskolájának tudományos alprogram vezetőjeként terjesztette ki. Tudományos eredményeit számos hazai és külföldi újságban és kongresszusi előadásokban tette közzé.

Életútját dr. Vályi Péter kiválóan foglalta össze: „Miklós folyamatosan az újat, a korszerűbbet kereste. Úttörője volt a magyarországi vérnyomás-monitorozásnak, a telemedicinális vérnyomásgondozásnak, a nem invazív vascularis szűrővizsgálatoknak, végül egy komplex szűrési rendszernek.”

Hobbija a zene volt: gitározott, zongorázott és harmonikázni is tudott. Emellett egy kórusban, amelynek tagja volt, a basszus szólam vezetőjének választották meg.

Kedvenc városába, Szekszárdra költözött, ahol egy kis szőlőbirtokot vásárolt, és több barátunk szerint is kitűnő kadarkát sikerült előállítania. Így is emlékezünk rá.

**Farsang Csaba**



## Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 32 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet22@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név – amennyiben a hivatalosan használt neve nem egyezik meg a születési nevével, akkor a születési név megadását is kérjük –, munkahely, orvosi pecsétszám, születési hely és idő, édesanyja leánykori neve).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 22HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2022. október 27.–december 5.

**Takács Johanna, Pató Anna, Pelle Judit, Béres Bettina, Várallyay Zoltán, Járai Zoltán, Koller Ákos:** *Pulzusnyomáérték fiatal, egészséges egyetemistákban: nem specifikumok és eltérések az optimálistól*

1. Ha a szisztolés vérnyomás 150 Hgmm és a diasztolés 96 Hgmm, akkor mekkora a pulzusnyomás?

- a) 96.
- b) 46.
- c) 54.

2. Az artériás pulzusnyomás életkorral való növekedése első-sorban:

- a) A szisztolés vérnyomás emelkedése miatt alakulhat ki.
- b) A diasztolés vérnyomás emelkedése miatt alakulhat ki.
- c) Mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás emelkedése miatt alakulhat ki.

3. Mit jelezhet az artériás pulzusnyomás?

- a) Artériás átlagtól való eltérést.
- b) A pulzus vértérfogatát.
- c) Jobb kamrai térfogatterhelést.

**Várady Tímea, Szlovák Edina, Dolgos Szilveszter:** *Onkonefrológiai kitekintő*

4. Mi az akut vesekárosodás leggyakoribb oka daganatos betegeknél?

- a) Postrenalis veseelégtelenség (kismedencei besugárzás, kismedencei metasztázisok, húgyúti és nőgyógyászati daganatok).
- b) Akut tubularis necrosis (CT-kontrasztanyagok, kemoterápiás szerek, rhabdomyolysis, hematológiai malignomák, tumorlízis-szindróma).
- c) Praerenalis veseelégtelenség.
- d) Tumorasszociált thromboticus microangiopathia (TMA), kemoterápiaasszociált TMA.

5. Melyek a tumorlízis-szindróma megelőzésének lehetséges eszközei?

- a) Óvatos parenteralis folyadékpótlás, thiazid diuretikumok, allopurinol.
- b) Hemodialízis, agresszív parenteralis folyadékpótlás, diuretikumok, allopurinol, febuxostat, rasburicas.
- c) Resonium adása, kalcium-glükonát, óvatos folyadékpótlás, diuretikumok, allopurinol, febuxostat, rasburicas.
- d) Agresszív parenteralis folyadékpótlás, diuretikumok (kivéve thiazidok), allopurinol, febuxostat, rasburicas.

6. Ciszplatin használata során hány százalékos a vesekárosodás előfordulási gyakorisága?

- a) 10–15%.
- b) 20–30%.
- c) <5%.
- d) 30–50%.

**Somogyi Éva:** *Élettörténet és hypertonia – avagy: hol kezdődhet a cardiovascularis prevenció*

7. A pszichoszociális stressz a sympathicoadrenalis aktiváción keresztül növeli a hypertonia rizikóját, a kockázat mértéke a stresszválasz intenzitásától függ. Mi jellemző az egyénre jellemző stresszválaszmintázatra?

- a) Elsősorban genetikailag meghatározott.
- b) A genetika mellett a felmenőink által átélte stressz epigenetikai módosulásainak, valamint a személyes életút epigenetikai hatásainak összjátékaként alakul ki.
- c) Nincsenek jelentős egyéni különbségek, csak a stresszor minőségétől/mennyiségétől függ.

8. Melyik megállapítás nem helyes?

- a) A szorongás és a hypertonia kapcsolata kétirányú: a hypertoniás betegek nagyobb valószínűséggel szoronganak, és a szorongó betegeknél nagyobb eséllyel alakul ki hypertonia.
- b) Hypertoniás betegeknél magasabb a depresszió prevalenciája, és a depressziós betegek nagyobb eséllyel hypertoniások, részben a patofizológiában szerepet játszó közös útvonalak, részben a maladaptív viselkedéses válaszok (káros szokások) miatt.
- c) A depresszív hangulat és a hypertonia nem része a krónikus stresszterhelésre adott maladaptív válasznak.

9. A kora gyermekkori negatív életesemények (például a szülő elvesztése, bántalmazás, szexuális abúzus, érzelmi elhanyagolás stb.) hogyan hatnak a felnőttkori egészségi állapotra?

- a) Bizonyítottan növelik a felnőttkori szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatát, és ez a hatás „dózisfüggő”. Éppen ezért a következő nemzedék számára a cardiovascularis prevenció a jövő szülőgenerációjának egészségtudatos nevelésével kezdődik – szomatikus és mentális értelemben egyaránt.
- b) Nem befolyásolják a felnőttkori egészségi állapotot, csak a felnőttkor munkahelyi és családi stresszterhelésének van negatív hatása.
- c) Nem befolyásolják a felnőttkori egészségi állapotot, csak a serdülőkorban elszenvedett fegyveres erőszak szerepe bizonyított.