

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar
Hypertonia
Társaság



és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



Számunk tartalmából:

A SHERIFF vizsgálat
új eredményei

Az ARNI-terápia
eredményessége
a szívelégtelenség
kezelésében

Újdonságok
az X-hez kötött
hypophosphataemia
diagnózisában
és kezelésében

A fehéreköpeny-
és a maszkírozott
hypertonia jelentősége

Kiadja:

főbb
mint **30**
éve **LITERATURA MEDICA**
ANNO 1990
az orvostudomány
szolgálatában



HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

FARKAS KATALIN

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)
DEÁK GYÖRGY (MANET)
NEMCSIK JÁNOS (MHT)
DOLGOS SZILVESZTER (MANET)
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
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu


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

Címlapkép: Gál Csongor

Hirdetésfelvétel: Központi Titkárság
(titkarsag@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

 Magyar Nyomdaipari Munkák
NYOMDA- ÉS PAPIRIPARI SZÖVETSÉG Pauker Nyomdaipari Kft.



A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



Kiadványunk megtalálható
az EBSCO adatbázisában.

Tartalomjegyzék/Contents

EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE

- A cilostazol kortól és nemtől függetlenül javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást alsó végtagi verőérbetegségben – a SHERIFF (SHort-tERm cilostazol eFFicacy) vizsgálat új eredményei 61
- Cilostazol improves quality of life and lower limb functional capacity in lower extremity arterial disease regardless of age and gender – new results of the SHort-tERm cilostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study
- Farkas Katalin, Kolossváry Endre, Járai Zoltán*

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

- Az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilizininhibitor (ARNI) terápia eredményessége a szívelégtelenség kezelésében. 2021 ARNI, VIDI, VICI... 71
- The efficiency of angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor (ARNI) treatment in heart failure 2021 ARNI, VIDI, VICI...
- Várallyay Zoltán, Kékes Ede*
- Újdonságok az X-hez kötött hypophosphataemia diagnózisában és kezelésében 77
- Novelties in the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia
- Reusz György Sándor, Mikes Bálint, Csizék Zsófia, Horváth Orsolya*

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

- A fehéreköpeny- és a maszkírozott hypertonia jelentősége az újabb adatok tükrében 87
- The importance of white-coat and masked hypertension: novelties
- Alföldi Sándor*

ESETBEMUTATÁS/CASE REPORT

- Tizenegy éve „rejtett” okú szekunder hypertonia 92
- Covert cause of secondary hypertension for eleven years
- Csitári Gergő László, Biró Edina, Gencsiová Kristína, Besir Viktória, Alföldi Sándor, Simonyi Gábor*

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

- A krónikus stressz szerepe az essentialis hypertonia kialakulásában. A rilmenidin helye a stressz által kiváltott hypertonia kezelésében 97
- Chronic stress in the development of essential hypertension. Role of rilmenidine in the treatment of stress induced hypertension
- Simonyi Gábor*

KÉPES DIAGNOSZTIKA

- Bal kamrai remodelláció és a szívelégtelenség típusainak echokardiográfiás megítélése 104
- Echocardiographic judgment of the left ventricular remodelling and heart failure's types
- Hati Krisztina*

Társasági hírek 110, 111

Referátumok 109, 111

Akkreditált továbbképzés 112

Kedves Olvasó!

Ez évi második számunkban *Farkas Katalin* és munkatársai eredeti közleményükben a többcentrumos, prospektív SHERIFF vizsgálatban három hónapos cilostazolkezelés egészséggel kapcsolatos életminőségre és az alsó végtag funkcionális kapacitására gyakorolt kedvező hatását igazolták tünetes alsó végtagi verőérbetegekben. Eredményeik alapján az egyszerűen használható Welch-kérdőív segítséget nyújthat az idős betegekben gyakori maszkírozott alsó végtagi verőérbetegség korai felismerésében. Az időben megkezdett szisztémás prevenció és keringésjavító kezelés csökkentheti a kritikus végtagischaemia kialakulásának kockázatát.

Várallyay Zoltán és *Kékes Ede* összefoglaló közleményükben bemutatják az ARNi- (szakubitril-valzartán) kezeléssel foglalkozó, legfontosabb tanulmányokat és a kezelés eredményességét szívelégtelenségben. Ezek alapján egyre meghatározóbb ajánlásként jelenik meg a készítmény, amely hatékony és biztonságos terápiás segítséget jelent az ismert rossz prognózissal bíró szívelégtelen betegek számára. A szer már hazánkban is elérhetővé vált kardiológiai centrumok javaslatára.

Reusz György és munkatársai összefoglaló közleményükben az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia diagnosztikáját, valamint terápiájának új lehetőségét, az oki kezelést jelentő és már hazánkban is elérhető FGF-23 ellen kifejlesztett monoklonális antitest terápiát ismertetik ebben a foszfátanyagcsere veleszületett zavara által okozott kórképből.

Magam a Klinikai munka aktuális kérdései rovatunkban a fehérvérsejt- és a maszkírozott hipertónia újdonságait foglaltam össze. Az újabb adatok szerint a fehérvérsejt-hypertónia nem ártalmatlan klinikai entitás. A kezeletlen fehérvérsejt-hypertóniások cardiovascularis és összehalálása egyaránt meghaladja a valódi normotenzívékét, ezért ezek a betegek az eddiginél fokozottabb odafigyelést igényelnek a gondozás során.

Csitári Gergő László és munkatársai tanulságos esetismertetésében egy 11 éve rejtett okú szekunder hipertónia eredetére derül fény.

Orvostovábbképző rovatunkban *Simonyi Gábor* összefoglalja a krónikus stressz szerepét a hipertónia kialakulásában és fenntartásában, továbbá bemutatja a szimpatikus idegrendszerre ható antihypertenzív szerek helyét a terápiában.

Képes diagnosztika rovatunkban *Hati Krisztina* a bal kamrai remodelláció és a következményes szívelégtelenség típusainak echokardiográfiás jellemzőit mutatja be a legújabb ajánlások alapján.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

EREDETI KÖZLEMÉNY

A cilostazol kortól és nemtől függetlenül javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást alsó végtagi verőérbetegségben – a SHERIFF (SHort-tERm cIlostazol eFFicacy) vizsgálat új eredményei

FARKAS Katalin^{1,2}, KOLOSSVÁRY Endre^{1,2}, JÁRAI Zoltán^{2,3}

¹Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológia

²Semmelweis Egyetem, Angiológia Tanszéki Csoport

³Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológia

ÖSSZEFOGLALÁS – A claudicatio intermittens jelentős negatív hatással van a betegek életminőségére. A különböző revascularisatiós eljárások és a noninvazív orvosi kezelések javíthatják a betegek járását. A cilostazol I.A ajánlással rendelkezik a claudicatio intermittens kezelésére. Vizsgálatunk célja a három hónapos cilostazolkezelésnek az egészséggel kapcsolatos életminőségre és az alsó végtag funkcionális kapacitására gyakorolt hatásának értékelése a klinikai gyakorlatban, claudicatio intermittensben szenvedő nőkben (F) és férfiakban (M), valamint 65 évnél fiatalabb (Y), illetve 65 éves vagy idősebb (O) betegek körében.

A tanulmány egy multicentrikus, beavatkozással nem járó vizsgálat, amelybe 812, ambuláns kezelés alatt álló alsó végtagi verőérbetegségben (LEAD) szenvedő beteg (Fontaine II. stádium, átlagéletkor: 67,17 év, férfi/nő: 58,25/41,75%, életkor ≥ 65 év: $n=506$) került beválasztásra, akik cilostazolkezelést kaptak (50 vagy 100 mg naponta kétszer) három hónapig. Az életminőséget az EQ-5D-3L kérdőívvel, a funkcionális kapacitást a WELCH kérdőívvel értékeltük. A fájdalommentes és maximális járástávolság, valamint a boka-kar index (ABI) mérése történt meg a vizsgálat indulásakor és a három hónapos kezelés után.

A vizsgálat befejezése után az EQ-5D index javult (kiindulási érték: F [nők] $-0,49 \pm 0,23$, M [férfiak] $-0,44 \pm 0,22$, Y [65 évnél fiatalabb] $-0,45 \pm 0,21$, O [≥ 65 év] $-0,47 \pm 0,23$; harmadik hónap: $-0,27 \pm 0,18$, $-0,25 \pm 0,18$, $-0,25 \pm 0,18$, $-0,26 \pm 0,18$; $p < 0,0001$), és a WELCH-pontszám szintén szignifikánsan nőtt (kiindulási érték: F 18 ± 13 , M 20 ± 14 , Y 21 ± 14 , O 18 ± 13 ; harmadik hónap: 31 ± 18 , 32 ± 18 , 32 ± 19 , 31 ± 17 ; $p < 0,0001$) mind a négy betegcsoportban. Mind a fájdalommentes, mind a maximális járástávolság nőtt: F 60,94%, (medián: +50,26%), 49,57% (medián: +42,86%), M 50,22% (medián: +50%), 37,7% (medián: +33,33%), Y 54,35% (medián: +56,2%), 36,78% (medián: +42,86%), O 54,62% (medián: +50%), 46,29% (medián: +33,33%) ($p < 0,001$).

Három hónapos cilostazolkezelés javította az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást claudicatio intermittensben szenvedő betegekben, kortól és nemtől függetlenül. A WELCH kérdőív hasznos eszköznek bizonyult a klinikai gyakorlatban a claudicatio kezelése során a járóképesség értékelésére.

Kulcsszavak: claudicatio intermittens, időskor, cilostazol, életminőség, WELCH kérdőív

Cilostazol improves quality of life and lower limb functional capacity in lower extremity arterial disease regardless of age and gender – new results of the SHort-tERm cIlostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study

Farkas K, Kolossvary E, Járai Z.

Summary – Intermittent claudication has a significant negative impact on the patients' quality of life. Revascularization procedures and noninvasive medical therapies can improve walking capacity. Cilostazol has IA recommendation for the treatment of intermittent claudication (IC). The aim of this study was to evaluate the effect of three-month cilostazol treatment on the health related quality of life and on the lower limb functional capacity in women (F) and men (M), in patients under 65 years of age (Y) and among patients 65 years of age or older (O) with intermittent claudication in the clinical practice.

The study was a multicenter, non-interventional trial, 812 lower extremity arterial disease (LEAD) patients (Fontaine II stage, mean age: 67.17 years, male/female: 58.25/41.75%, 506 patients aged ≥ 65 years) were enrolled, who received cilostazol (50 or 100 mg b.i.d.) for three months. Quality of life was evaluated with the EQ-5D-3L questionnaire, functional capacity with the WELCH questionnaire. Walking distances, ankle-brachial index were measured at baseline and after 3-month.

Levelező szerző:

Dr. Farkas Katalin,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
Telefon: +36 (30) 221-0876
E-mail: farkask@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.008>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):61-9.

Upon conclusion of the study, the EQ-5D index improved (baseline: F [female] -0.49 ± 0.23 , M (male) -0.44 ± 0.22 , Y (age <65 years) -0.45 ± 0.21 , O (age ≥ 65 years) -0.47 ± 0.23 ; 3rd month: -0.27 ± 0.18 , -0.25 ± 0.18 , -0.25 ± 0.18 , -0.26 ± 0.18 ; respectively, $p < 0.0001$) and there was a significant increase in the WELCH score as well (baseline: F 18 ± 13 , M 20 ± 14 , Y 21 ± 14 , O 18 ± 13 ; 3rd month: 31 ± 18 , 32 ± 18 , 32 ± 19 , 31 ± 17 ; respectively, $p < 0.0001$). Both pain-free and maximal walking distance increased: F 60.94%, (median: +50.26%), 49.57%, (median: + 42.86%), M 50.22%, (median: +50%), 37.7%, (median: + 33,33 %), Y 54,35 %, (median: + 56,2%), 36.78%, (median: +42.86%), O 54.62%, (median: +50%), 46.29% (median: +33.33%); respectively ($p < 0.001$).

Three months of cilostazol treatment improved quality of life and lower limb functional capacity in claudicant patients regardless of age and gender. The WELCH questionnaire is a useful tool in clinical practice for the evaluation of intermittent claudication treatment.

Keywords: *intermittent claudication, elderly, cilostazol, quality of life, WELCH questionnaire*

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

BKI = boka-kar index

CI = claudicatio intermittens

CIL = cilostazol

CKD = krónikus vesebetegség

EQ-5D = EuroQol ötdimenziós kérdőív

HQL = egészséggel összefüggő életminőség

LEAD = alsó végtagi verőérbetegség

PROMs = (patient reported outcome measures) beteg által közölt eredménymutatók

SF36 = Short Form (36) egészségkérdőív

VASCUQOL = Vascular Quality of Life kérdőív

WELCH = Walking Estimated-Limitation by History kérdőív

WIQ = Walking Impairment Questionnaire kérdőív

Bevezetés

Magyarországon, hasonlóan a világ más fejlett országaihoz, a szív- és érrendszeri betegségek képezik a vezető halálokat. Az alsó végtagi verőérbetegség (LEAD) az egész szervezetet érintő, generalizált atherosclerosis egyik megjelenési formája. A LEAD klinikai jelentősége az utóbbi években nőtt, mivel a betegség előfordulása az átlagpopulációban magas és növekszik (3-20%, a 70 évesnél idősebb népességben ennél magasabb értékek), több mint 200 millió embert érint világszerte (1-4).

Fowkes és munkatársai 2013-ban közzétették szisztematikus áttekintő összefoglaló tanulmányukat (34 klinikai tanulmány, 112 000 betegadat), amelyben megállapították, hogy a 2000–2010 közötti időszakban világszerte nőtt az alsó végtagi verőérszűkület előfordulási aránya. A növekedés mértéke az alacsonyan és közepesen fejlett országokban 28%, a magas fejlettségű országokban 13% volt. A növekedés különösen a magasabb életkorú népességben volt szembeötlő, 80 évesnél idősebb életkor esetén a növekedés 35% volt. A növekedés egyik hajtóerejeként a populáció öregedését jelölték meg (5). A Rotterdam vizsgálatban 55 évnél idősebb népességben (7715 beteg) az érszűkület előfordulása 19,1% volt. Míg ez az

incidenciaadat az 55–59 éves korcsoportban csak 6,6%, a 85 évesnél idősebb korcsoportban már 52% volt. A betegség-előfordulás és az életkor összefüggése sokkal inkább exponenciális, mint lineáris összefüggést mutatott (6).

Az érszűkület sokáig semmilyen panaszt nem okoz és sok esetben csak akkor kerül felismerésre, amikor a romló vérellátás következtében a járás erősen korlátozottá válik vagy a lábon nyugalmi fájdalom, nem gyógyuló seb, fekély alakul ki. Epidemiológiai adatok azt igazolták, hogy a LEAD nemcsak a tüneti, hanem a preklinikai, tünetmentes stádiumában is a cardiovascularis mortalitás és morbiditás fokozott kockázatával jár, függetlenül a többi fő cardiovascularis kockázati tényezőtől (7-9). A tünetekkel járó LEAD (claudicatio intermittens) az idősebb férfiak és nők rokkantságának és mozgásromlásának fő oka, és jelentős negatív hatással van a betegek életminőségére (10).

Időskorban a betegség felismerését számos tényező nehezíti, ezért, sajnos, nem ritka, hogy a LEAD csak a kritikus végtagischaemia stádiumában kerül felismerésre. Az idős populációban egyes idősothonokban végzett vizsgálatok alapján a típusos megjelenés aránya 30% körül lehet. A tünetmentes betegek számaránya magas, 30-50%. A tünetmentes esetek magas arányának egyik oka, hogy főleg az idősebb, több társ-

betegséggel rendelkező betegcsoportban gyakori az úgynevezett maszkírozott érzésküvet fennállása. Ez azt jelenti, hogy bár az érzésküvet jelen van, azonban egyéb társbetegségek vagy a mozgásszegény életmód miatt ez nem kerül felismerésre (11). Az idős egyénekben gyakori jelenség, hogy a beteg egyszerűen csak korlátozza saját aktivitását, kevesebbet vagy lassabban megy, hogy elkerülje a fájdalmat, ezért típusos claudicációról ők sem számolnak be. Az életkort jellemző kognitív hanyatlás hozzájárul a korlátozott felismeréshez.

A LEAD-betegek tüneteit, a betegség stádiumát mérhetjük a járástávolság (fájdalommentes és maximális) mérésével. E célból széles körben ajánlott a járópadlóteszt és a hatperces sétateszt. Egy másik megközelítés a különböző kérdőívek és a betegek által közölt, életminőségre, fizikai, pszichés állapotra vonatkozó eredménymutatók (patient reported outcome measures – PROMs) kidolgozása, amelyek sok területen jól tükrözik a claudikáló betegek funkcionális állapotát és az egészséggel kapcsolatos életminőséget (12).

A járóképeség – a panaszok súlyosságától függően – javítható „konzervatív kezeléssel”, illetve műtéti vagy endovasculáris revascularisatiós eljárásokkal. Revascularisatióra nem minden LEAD-beteg alkalmas, ezeknek a betegeknek is egyéb, konzervatív kezelésre van szükségük az alsó végtagok funkcionális kapacitásának javításához. A járóképeség javítható kontrollált tréningprogrammal, de ennek a terápiás módszernek a széles körű alkalmazását a korlátozott elérhetőség akadályozza (13). Világszerte, így Magyarországon is, a valóság szabta lehetőségeknek megfelelően, egyelőre többnyire csupán a kevésbé hatásos otthoni, előírással irányított fizikai tréningre van mód, ez a tény tovább növeli a gyógyszeres kezelés jelentőségét. A nemzetközi és magyar ajánlások három, evidenciákkal is rendelkező gyógyszert emelnek ki a claudicatio intermittens kezelésében, ezek a cilostazol, a naftidrofuril és a pentoxifillin. A cilostazol az egyetlen gyógyszer, amelynek I. osztályú (A evidenciaszintű) ajánlása van az IC kezelésére az ACC/AHA irányelvek szerint (14).

A cilostazol (CIL) egy foszfodiészteráz-3-gátló szer, vasodilatator és vérelezésgátló hatású, emellett előnyös, szérumtrigliceridszint-csökkentő hatása is ismert (15). Egy Cochrane-metaanalízis szerint a CIL-kezelés hatékonysága és biztonságossága claudicatio intermittensben több tanulmányban bebizonyosodott (15 RCT, 3718 randomizált résztvevő adatai alapján, a járástávolságok értékelése szerint) (16). A járóképeség kihívást jelentő fizikai mérése helyett a PROM-ok használatáról a LEAD specifikus járóképeség értékelésére kevesebb adat áll rendelkezésre (12, 17, 18). Ez utóbbi tanulmányok az alsó végtagi funkcionális kapacitás becslésére kizárólag a WIQ kérdőívet alkalmazták, amit az egészségi állapottal összefüggő életminőség megítélésére alkalmas általános SF36, illetve az alsó végtagi verőérbetegségre specifikus VASCUQOL kérdőívek használatával egészítették ki (17, 18). Magyarországon a cilostazol 2014-ben törzskönyvezték. Egy, a munkacsoportunk által korábban publikált magyarországi, beavatkozással nem járó, hatékonysági és tolerálhatósági tanulmányban (NOCLAUD vizsgálat) 1405, Fontaine II. stádiumú beteg vett részt. A fájdalommentes és a maximális járástávolság már három hónapos kezelést követően szignifikánsan javult, emellett a hatperces járásteszt is a járástávolság szignifikáns javulását igazolta. A járástávolság javulása hasonló volt férfiakban, illetve nőkben, diabeteses vagy nem diabeteses betegekben (19).

A SHERIFF tanulmány elsődleges célja a három hónapos cilostazolkezelésnek az egészséggel összefüggő életminőségre (HQL) és az alsó végtagok funkcionális kapacitására gyakorolt hatásának értékelése volt a Fontaine II. stádiumú LEAD-betegekben (20). A WELCH-pontszám a három hónapos CIL-kezelést követően szignifikánsan nőtt, az eredmény szignifikáns korrelációt mutatott a mért járástávolságokkal (20).

Célkitűzés

A SHERIFF tanulmány jelen elemzésének célja az volt, hogy összehasonlítsuk a három hónapos cilostazolkezelés egészséggel összefüggő életminőségre (HQL) és az alsó végtagok funkcionális kapacitására gyakorolt hatását Fontaine II. stádiumú férfi (M) és nő (F) betegekben, valamint 65 évesnél fiatalabb (Y) és 65 éves vagy idősebb (O) LEAD-betegekben. Másodlagos célkitűzések a fájdalommentes és a maximális járástávolság, a boka-kar index változásának, a CIL-kezelés tolerálhatóságának és biztonságosságának, valamint a betegek CIL-terápiával való elégedettségének értékelése három hónapos kezelést követően.

Módszer

A tanulmány három hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó, nyílt klinikai vizsgálat, amely 100 vizsgálóhelyen, szakrendelőben vagy kórházi szakambulancián zajlott, belgyógyász, belgyógyász-angiológus, diabetológus és érsebész szakorvosok által. A vizsgálatot az ETT TUKEB engedélyezte (klinikai vizsgálat nyilvántartási száma: OGYÉI/13628-1/2018).

Betegek

2018. április és 2018. június között 812 beteget vontak be a vizsgálatba, köztük 506 volt 65 éves vagy idősebb. A vizsgálatba bevont összes résztvevőtől tájékoztatást követően írásos beleegyezést szereztek. A fő beválasztási kritériumok a következők voltak: 18 évesnél idősebb férfi és nőbetegek; igazolt Fontaine II. stádiumú perifériás verőérbetegség; az életmód-változtatás nem volt elegendő a claudicációs tünetek javításához; a claudicációs panaszok miatt a beteg gyógyszeres kezelést igényelt vagy a korábbi gyógyszeres, illetve egyéb terápia hatástalansága miatt a kezelés módosítása vált szükségessé. Az előrehaladott LEAD (Fontaine III. és IV. stádium) betegek, valamint a korábban cilostazolkezelésben részesülők kizárásra kerültek. A betegek a bevonás után, a kezelőorvos döntése alapján, a napi rutinyakorlatnak megfelelően elkezdték a cilostazolkezelést, naponta kétszer alkalmazott 50 mg vagy 100 mg cilostazoladaggal.

A betegek értékelése

A betegeket két alkalommal, a kiindulási és a harmadik hónapban értékelték, az első hónapban további opcionális vizit volt lehetséges. Beválasztáskor rögzítették a családi anamnézist és a beteg kórtörténetét, majd minden esetben fizikális vizsgálat történt. A rögzített kockázati tényezők a dohányzás, a fizikai aktivitás, a diabetes mellitus, a magas vérnyomás, a hypercholesterinaemia, a korábbi myocardialis infarctus és a

megelőző ischaemiás stroke voltak. A vérlemezkeaggregáció-gátló, lipidcsökkentő, vérnyomáscsökkentő és antidiabetikus gyógyszereket szintén feljegyezték.

Az egészséggel összefüggő életminőséget (HQL) az EQ-5D-3L kérdőívvel mértük, amely az egészségügyi állapot standardizált mérőszáma. A kérdőívet az EuroQol Csoport fejlesztette ki annak érdekében, hogy egyszerű, általános egészségügyi mérést biztosítson az életminőség klinikai és gazdasági értékeléséhez (21).

Az alsó végtag funkcionális kapacitását a WELCH (Walking Estimated-Limitation Calculate by History) kérdőívvel értékeltük. Alkalmazása előtt *Brislin* visszafordítási módszerét alkalmaztuk az eszköz magyar változatának elkészítéséhez (22). A WELCH kérdőív a szokásos járási sebességi elemet, valamint egy empirikus és nagyon egyszerű pontozási módszert használ, így értéke egyszerűen kiszámítható számítógép nélkül (23). A WELCH kérdőívet hitelesítették a járópadlón mért járástávolsággal (24), valamint a hatperces sétatesztel is (25) claudicatio intermittensben. A kérdőívek részletes ismertetését illetően utalunk korábbi közleményünkre (26).

A másodlagos célkitűzéseket, a fájdalommentes és a maximális járástávolságot, a boka-kar indexet mindkét vizit során meghatározták. A fájdalommentes és a maximális járástávolságot standard járópadlótesztel (0 fok emelkedés, 3,2 km/h sebesség) vagy kijelölt útvonalon (20 vagy 30 m hosszú) mértük, hasonlóan a hatperces sétateszthez (a beteg a saját tempójában sétált), a vizsgálóhelyen elérhető módszertől függően. A boka-kar indexet (BKI) a Doppler-módszerrel mért szisztolés nyomásból számítottuk. A betegek elégedettségét a CIL-terápiával 0–10 pontos vizuális analóg skálán értékelték a záró

vizit során. A vizuális analóg skála (VAS) egy pszichometrikus válasz skála, amely a szubjektív jellemzők vagy hozzáállás mérésére szolgál. A betegek elégedettségüket 0–10 pontos skálán értéklik, a végükön rögzített 10 cm-es vonalon. A 0 azt jelenti, hogy nem elégedett, a 10 azt jelenti, hogy nagyon elégedett. A nemkívánatos eseményeket minden viziten rögzítették. A vizitek során végzett vizsgálatokat az 1. táblázat tartalmazza.

Statistikai értékelés

Az összegyűjtött adatok analízisét, az EU-GCP/ICH szabványoknak megfelelően, független statisztikai centrum végezte. Általánosságban valamennyi – rendszerezetten gyűjtött – adat összesítésre került leíró statisztikai módszerekkel, legtöbbször táblázatos formában. A vizsgálat hatékonyságának értékelésekor az intention-to-treat (kezelési szándék) elvet érvényesítettük, azaz arra kerestük a választ, hogy tudjuk a kezelés valós hatásait becsülni. A hatékonyság szempontjából minden olyan beteget értékeltünk, aki aláírta a beteg-beleegyező nyilatkozatot, megfelelt a bevonási kritériumoknak és nem sértett meg egyetlen kizárási feltételt sem. Az összehasonlító statisztikai elemzéssel a vizsgált paraméterek változása hatékonyan elvégezhető. A beválasztási, illetve záró vizit két hipotézisvizsgálatnak alávethető mintát szolgáltat, minden esetben arra keresünk választ, hogy az adott tulajdonság szignifikánsan változik vagy a betegenkénti változás átlaga szignifikánsan eltér a nullától. A SHERIFF vizsgálat hipotéziseinek ellenőrzésére Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát használtunk, ami a t-próba nemparametrikus megfelelője, amelyet nemnormális eloszlású változók esetén érdemes alkalmazni. Előnye még, hogy sokkal

1. táblázat. A viziteken végzett vizsgálatok

Vizitek	Beválasztás	Opcionális vizit*	Záró vizit
A vizit időzítése	1. nap	1. hónap	3. hónap
A vizsgálat dátuma	X	X	X
Betegtájékoztató és beteg-beleegyező nyilatkozatok megléte	X		
Beválasztási kritériumoknak való megfelelés	X		
Demográfiai adatok	X		
Anamnesztikus adatok	X		
Életmód	X		X
Társbetegségek	X		
Rendelői vérnyomás és pulzus	X	X	X
Boka-kar index (BKI)	X		X
Járástávolság rögzítése (járópadlóteszt vagy hatperces séta teszt eredménye alapján)	X		X
EQ-5D teszt	X		X
WELCH teszt	X		X
Beteg elégedettsége a NOCLAUD terápiával (0–10 pontos vizuális analóg skála)			X
Aktuálisan szedett gyógyszerek	X		X
Nemkívánatos események, feltételezhető gyógyszer mellékhatások, speciális szituációk		X	X

robusztusabb, mivel a t-próbához kevésbé hajlamos torzított eredményt mutatni az outlierok miatt. (Ha a mintánk tartalmaz egy olyan adatpontot, ami messze van az átlagtól – távolabb, mint kétszórásnyira –, akkor az ronthatja a t-próba eredményeit.) A Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával egyik esetben (kétminta változat) azt a nullhipotézist ellenőriztük, miszerint a két minta ugyanabból a populációból származik vagy (egyminta esetében) az adott paraméter változása zérus. A statisztikai következtetésben azt a változást tekintettük szignifikánsnak, ahol az adott próba p-értéke kisebb, mint 0,0001. Értelemszerűen a nullhipotézis elvetése a terápia hatékonyságát bizonyítja.

Eredmények

A teljes populáció, illetve a férfiak és nők, valamint a 65 évnél fiatalabb, illetve idősebb betegcsoportok alapadatait és jellemzőit a 2. és 3. táblázat mutatja. Az egészséggel kapcsolatos életminőség három hónapos cilostazolkezelés után javult, ez megfigyelhető volt az EQ-5D kérdőív minden dimenziójában (4. táblázat), és ezt az EQ-5D index változása is bizonyította (kiindulási érték: összes beteg $-0,46 \pm 0,22$, F (nők) $-0,49 \pm 0,23$, M (férfiak) $-0,44 \pm 0,22$, Y (65 évnél fiatalabb) $-0,45 \pm 0,21$, O (≥ 65 év) $-0,47 \pm 0,23$; harmadik hónap: összes beteg $-0,26 \pm 0,18$, F $-0,27 \pm 0,18$, M $-0,25 \pm 0,18$, Y $-0,25 \pm 0,18$, O $-0,26 \pm 0,18$;

$p < 0,0001$) (1. ábra). Szignifikáns különbség volt a férfiak és nők kiindulási és három hónapos EQ-5D index értékében ($p < 0,005$). A WELCH-pontszám változása megerősítette az alsó végtag funkcionális kapacitásának jelentős javulását (kiindulási érték: összes beteg 19 ± 14 , F 18 ± 13 , M 20 ± 14 , Y 21 ± 14 , O 18 ± 13 ; harmadik hónap: összes beteg 31 ± 18 , F 31 ± 18 , M 32 ± 18 , Y 32 ± 19 , O 31 ± 17 ; $p < 0,0001$) (2. ábra). A járástávolságot 136 (16,7%) beteg esetében járópadlón, egyébként a beteg saját sétatempójában mértük. Mind a fájdalommentes, mind a maximális járástávolság szignifikánsan javult: összes beteg 54,52% (medián: 53,85%) és 42,5% (medián: 34,68%); F 60,94%, (medián: +50,26%) és 49,57%, (medián: +42,86%), M 50,22%, (medián: +50%) és 37,7%, (medián: +33,33%), Y 54,35%, (medián: +56,2%) és 36,78%, (medián: +42,86%), O 54,62%, (medián: +50%) és 46,29%, (medián: +33,33%), ($p < 0,001$). A fájdalommentes járástávolság átlagosan 219 m-ről 337 m-re, a maximális járástávolság a 384 m-ről 547 m-re nőtt, az abszolút értékeket a 3. ábra mutatja. Három hónapos CIL-kezelés után a boka-kar index $0,73 \pm 0,16$ -ról $0,79 \pm 0,15$ -ra nőtt ($p < 0,0001$), a vizsgált csoportok között nem volt különbség. A CIL-kezeléssel való elégedettségére vonatkozó 0–10 pontos vizuális analóg skála (VAS) a záró vizit során az elégedettség nagy előfordulását mutatta, az 1–4 közötti értékeket az alanyok kevesebb mint 2%-a választotta (4. ábra).

2. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek jellemzői, férfiak-nők

Jellemzők	Összes beteg (N=812)	Férfiak (N=473)*	Nők (N=339)*	p**
Kor (év)	67,17 \pm 8,845	66,75 \pm 8,43	67,76 \pm 9,373	p \geq 0,05
Dohányzás, jelenleg (%)	33,25	34,67	31,27	p \geq 0,05
Dohányzás a kórelőzményben (%)	29,68	34,67	22,71	p \geq 0,05
Hypertonia (%)	82,14	82,66	81,42	p \geq 0,05
Diabetes mellitus (%)	39,16	38,05	40,71	p \geq 0,05
Dyslipidaemia (%)	57,27	56,66	58,11	p \geq 0,05p
Agyérbetegség (%)	13,55	11,42	16,52	p <0,05
Korábbi AMI (%)	5,91	6,34	5,31	p \geq 0,05
LEAD a családban (%)	36,45	35,31	38,05	p \geq 0,05
Vesebetegség (%)	6,4	4,23	9,44	p < 0,05
Fizikai aktivitás (%)				
Könnyű	62	58,8	66,67	p <0,05
1-2 óra/hét	0,14	16,3	11,21	p \geq 0,05
>3 óra/hét	17,2	9,9	3,54	p <0,05
Vérlemezkegátló kezelés (%)	66,35	67,86	64,3	p \geq 0,05
Lipidcsökkentő kezelés (%)	66,88	66,39	67,55	p \geq 0,05
ACE-gátló/ARB kezelés (%)	71,43	71,67	71,09	p \geq 0,05

*12 beteg esetében hiányzott az információ a diabetesre vonatkozóan.

**p a nők a férfiakhoz képest.

3. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek jellemzői 65 év alatt és 65 éves kortól

Jellemzők	Összes beteg (N=812)	Kor<65 év (N=306)*	Kor≥65 év (N=506)*	p**
Kor (év)	67,17±8,845	58,32±4,972	72,53±5,867	–
Férfi/nő (%)	58,25/41,75	61,44/38,56	56,32/43,68	p ≥0,05
Dohányzás, jelenleg (%)	33,25	41,00	28,90	p <0,05
Dohányzás a kórelőzményben (%)	29,68	28,00	30,60	p ≥0,05
Hypertonia (%)	82,14	74,84	86,56	p <0,05
Diabetes mellitus (%)	39,16	33,99	42,29	p <0,05
Dyslipidaemia (%)	57,27	53,92	59,29	p ≥0,05
Agyérbetegség (%)	13,55	10,46	15,41	p ≥0,05
Korábbi AMI (%)	5,91	4,90	6,52	p ≥0,05
LEAD a családban (%)	36,45	38,56	35,18	p ≥0,05
Vesebetegség (%)	6,4	5,23	7,12	p <0,05
Fizikai aktivitás (%)				
Könnyű	62	57,52	64,8	p <0,05
1-2 óra/hét	0,14	19,28	11,1	p ≥0,05
>3 óra/hét	17,2	9,48	5,9	p <0,05
Vérlemezkegátló kezelés (%)	66,35	65,03	67,19	p ≥0,05
Lipidcsökkentő kezelés (%)	66,88	64,7	68,2	p ≥0,05
ACE-gátló/ARB kezelés (%)	71,43	64,70	75,5	p <0,05

*12 beteg esetében hiányzott az információ a diabetesre vonatkozóan.

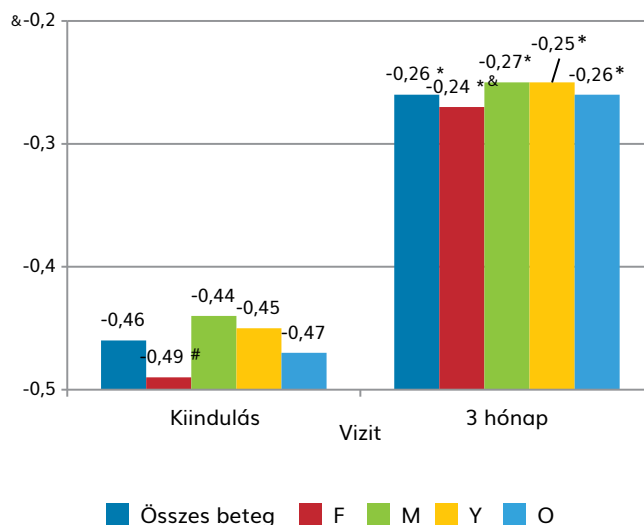
**p a 65 éves vagy idősebb betegek a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest.

4. táblázat. EQ-5D kérdőívben problémát jelzők aránya a beválasztáskor és a harmadik hónapos viziten

EQ-5D dimeziók	Beválasztás	Harmadik hónap
Mozgékonyág		
Nincs probléma	5,0%	31,3%
Némi/súlyos probléma*	95%	66,5%
Önellátás		
Nincs probléma	52,8%	75,7%
Némi/súlyos probléma*	47,2%	21,7%
Szokásos tevékenységek		
Nincs probléma	34,1%	62,6%
Némi/súlyos probléma*	65,9%	35,3%
Fájdalom/rossz közérzet		
Nincs probléma	15,2%	53,3%
Némi/súlyos probléma*	84,8%	44,5%
Szorongság/lehangoltság		
Nincs probléma	41,3%	69,9%
Némi/súlyos probléma*	58,7%	26,7%

*Az elemzéskor a „némi problémám van” és „súlyos problémám van” kategóriákat összevontuk.

1. ábra. Az EQ-5D index változása



*p<0,001 a kiindulási értékhez képest.

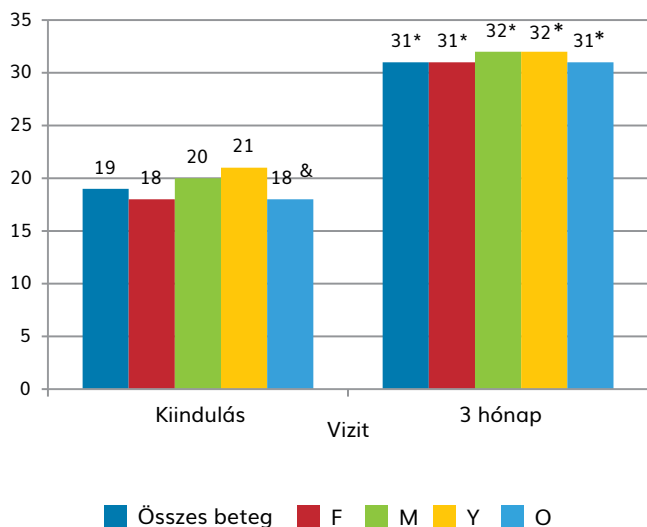
#p = 0,0013 a férfiakhoz képest.

*p = 0,00395 a férfiakhoz képest.

F = nőbetegek; M = férfi betegek;

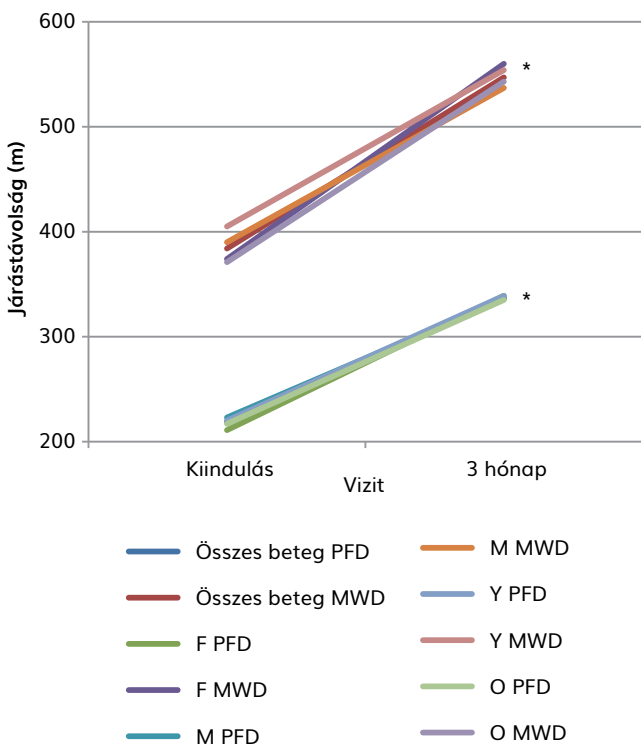
Y = életkor <65 év; O = életkor ≥65 év.

2. ábra. A WELCH-pontérték változása



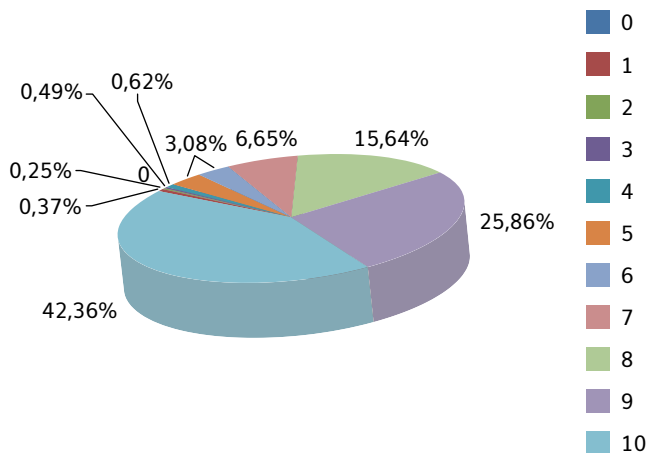
*p<0,001 a kiindulási értékhez képest.
 &p = 0,0205 a 65 év alatti csoporthoz képest.
 F = nőbetegek; M = férfi betegek;
 Y = életkor <65 év; O = életkor ≥65 év.

3. ábra. A fájdalommentes és maximális járástávolság változása



*p<0,001 a kiindulási értékhez képest minden csoportban.
 F = nőbetegek; M = férfi betegek;
 Y = életkor <65 év; O = életkor ≥65 év.
 PFD = fájdalommentes járástávolság;
 MWD = maximális járástávolság

4. ábra. Betegelégedettség a záró viziten



A betegek egy 0–10-ig terjedő skálán jelölték az elégedettségüket a terápiával kapcsolatban, 0 jelenti az elégedetlenséget, 10 pedig a teljesen elégedettet.

Megbeszélés

Vizsgálatunk több mint 800, claudicatio intermittensben szenvedő beteg megfigyelése során igazolta, hogy három hónapos cilostazolkezelés javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást; a javulás férfiakban és nőkben, fiatalabb és idősebb betegekben egyaránt kimutatható volt.

A fájdalommentes és a maximális járástávolságot standard járópadlótesztrel vagy kijelölt útvonalon megfigyelt járással mértük. A három hónapos CIL-kezelés után szignifikáns javulást tapasztaltunk ezekben a fizikai paraméterekben, és a hatás nagysága jó összhangban volt a korábbi publikációk eredményeivel (16). Hasonlóképpen, a BKI vizsgálatunkban megfigyelt mérsékelt növekedés összhangban volt más közlemények adataival, mind a növekedés ténye, mind a változás mértéke tekintetében (16). A CIL-kezelés egyik fontos szempontja, hogy nemkívánatos események csak 10 betegnél fordultak elő (leggyakrabban átmeneti fejfájás), a kezelés felfüggesztésére mindössze egy beteg esetében került sor (lábdagadás miatt). Ezek az eredmények a korábbi tanulmányok következetes reprodukciójának tekinthetők (14), és megegyeznek a NOCLAUD vizsgálat korábbi tapasztalataival is (19). A CIL-kezelés kiemelkedő hatékonyságát és jó tolerálhatóságát a betegek VAS-skála alapján mért elégedettsége is igazolta.

A SHERIFF vizsgálatban Magyarországon először alkalmaztunk PROM-alapú értékelést claudicatio intermittens cilostazolkezelése során (20). A korábbi tanulmányokkal ellentétben az EQ-5D-3L használatát választottuk a HQL becslésére, és a WELCH-tesztet, amely egy LEAD-specifikus eszköz az alsó végtagi funkcionális kapacitás mérésére. Ez utóbbi viszonylag új lehetőség a klinikai gyakorlatban (23). Observációs vizsgálatunkban az EQ-5D-3L kérdőív felhasználásával a mindennapi klinikai gyakorlatban több mint 800 LEAD-betegben meg tudtuk mérni a HQL-t. A jelentős javulást a kérdőív minden dimenziójában megfigyeltük. A járóképesség romlása és a végtagfájdalom hatással van az egészségi állapot más dimenzióira is, például az önellátásra, a szokásos tevékenységekre és a szorongásra/depresszióra. A kezelés jótékony hatását statisztikailag igazoltuk az EQ-5D index változásával.

Az EQ-5D index kisebb volt nőkben, mint férfiakban. Az észlelt különbséget magyarázhatja az a tény, hogy a nők csoportjában szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő agyérbetegség és krónikus vesebetegség (CKD). Az agyérbetegség esetében elsősorban a stroke vonatkozásában ismert, hogy a maradványtünetekkel arányosan jelentős negatív hatással van a HQL-re (27, 28). Egy 171 beteg MR-felvételeit is értékelő vizsgálatban ugyanakkor az agyi kisérbetegség, ezen belül a lacunaris infarctusok hatása is igazolható volt a betegek életminőségére (29). A CKD a betegség minden stádiumában rontja az életminőséget (30), ez az összefüggés egy japán vizsgálatban az EQ-5D kérdőív alkalmazásával is igazolható volt (31). Az EQ-5D index javulásának mértéke a cilostazolkezelés során nem különbözött a két nemből.

A fiatalabb (65 év alatti) és idősebb korcsoport esetében nem találtunk szignifikáns különbséget az EQ-5D indexben, bár az életminőség fokozatos csökkenése a kor előrehaladtával ismert (32). Az időskori életminőségcsökkenés legerősebb elemei mindkét nemből a mozgékonyág és a fájdalom (33), egyúttal ez a két tényező befolyásolja a legnagyobb mértékben a claudicatio intermittensben szenvedő betegek életminőségét is. Eredményeink alapján a LEAD-betegek életminőségét ez a két paraméter jelentősebb mértékben befolyásolja, mint a kor, és ez magyarázhatja a fiatalabb és idősebb betegek hasonlóan csökkent életminőségét. A három hónapos cilostazolkezelést követően az EQ-5D index mindkét korcsoportban szignifikánsan javult. A cilostazol az értágító és vérlemezkeaggregáció-gátló hatása révén javítja a járóképességet és csökkenti a végtagi fájdalmat, az önellátás javulása segíti a betegeket a szokásos tevékenységek elvégzésében és csökkenti a szorongást, mindezen hatások az életminőség javulását eredményezik.

A közelmúltban megalkotott WELCH kérdőívet nemrégiben javasolták új, egyszerű és könnyen alkalmazható eszközként a claudicatio intermittensben szenvedő betegek járóképességének felmérésére. A WELCH kérdőívet már több nyelven validálták (24, 34), Magyarországon a SHERIFF vizsgálatban alkalmaztuk először (20). A WELCH-pontszám a három hónapos CIL-kezelést követően szignifikánsan nőtt, az eredmény szignifikáns korrelációt mutatott a mért járástávolságokkal, az erre vonatkozó részletes adatokat illetően utalunk a vizsgálat korábbi publikációjára (20). A WELCH kérdőív alapján mért járóképesség az idősebb betegekben kisebb volt, de a WELCH kérdőívvel mért javulás mértéke nem különbözött a vizsgált betegcsoportokban, idősebb betegekben is jelentős javulás volt igazolható. Eredményeink azt mutatják, hogy a CIL-kezelés hatása a járóképességre egyszerűen kiértékelhető a WELCH kérdőív segítségével a klinikai gyakorlatban, ahol a járástávolság mérése gyakran akadályokba ütközik. Idős betegekben a mozgásszegény életmód, a terhelés hiánya miatt a LEAD felismerése gyakran csak a betegség súlyos stádiumában (nyugalmi fájdalom, gangraena) történik meg. Eredményeink megerősítik, hogy az egyszerűen használható WELCH kérdőív segítséget nyújthat az idős betegekben kialakuló LEAD korai felismerésében, mivel a fájdalom jelenléte nélkül is, a járási sebesség alapján igazolhatja a járóképesség romlását. Az időben megkezdett szisztémás prevenciók kezelés és az alsó végtagi artériás keringés javítása csökkentheti a súlyosabb stádiumok, a kritikus végtagischaemia kialakulásának kockázatát.

Összefoglalás

Jelen vizsgálat célja az életminőség és a funkcionális kapacitás vizsgálata volt claudicatio intermittensben szenvedő nőkben és férfiakban, valamint 65 évnél fiatalabb, illetve 65 éves vagy idősebb betegek körében. Három hónapos cilostazolkezelés szignifikánsan javította az EQ-5D-3L kérdőívvel mért életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást, a javulás mértéke azonos volt kortól és nemtől függetlenül. A kezelés során a mellékhatások előfordulása ritkán korlátozta a szer alkalmazását, súlyos mellékhatás, vérzés nem volt. A claudicatio kezelése során a WELCH kérdőív hasznos eszköznek bizonyult a klinikai gyakorlatban a járóképesség értékelésére.

Limitációk

Tanulmányunk nem randomizált vizsgálat volt, hanem 100 központban szerzett, „való világ” adatokon alapuló obszervációs vizsgálat. A betegcsoportok alapadatai több tényezőben is különbséget mutattak, amelyek befolyásolhatták a kapott eredményeket. Az egymást követő betegeknek a vizsgálatba történő beválasztása nem tette szükségessé olyan alanyok dokumentálását, akik nem adták beleegyezésüket a részvételhez. Ugyanakkor a különböző központokban toborzott betegek száma kiegyensúlyozott volt, ennek alapján nem feltételezhető, hogy egy adott központ hatása szignifikáns. Mindazonáltal nem zárható ki a szelekció bizonyos fokú torzulása.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a statisztikai munkáért *Jánosi Istvánnak* és *Párkányi Dénesnek*.

Köszönet illeti a SHERIFF vizsgálatban részt vett szakorvosokat: *Ambrusics Anna, Asefa Abebe, Bakonyi Géza, Balogh Gábor, Barta László, Benedek Zsolt, Benkő László, Bognár János, Botos Aranka, Brasnyó Pál, Cserényi László, Cseri István, Dobai Attila, Farkas Klára, Fűzi Árpád, Gál István, Gáll András, Gellért Gábor, Giesecke Annamária, Gombos Zita, Gödri Imola, Guba László Áron, Hamza Eszter, Hajdú László, Hájer Gyula, István Miklós, Jakab Lajos, Jancsó Gábor, Kabáczy Miklós, Kecskés István, Király László, Kiséry Csaba, Kiss Julianna, Kiszely Ildikó, Kocsi Anikó, Kocsis Ildikó, Kozlovszky Bertalan, Kovács László Roland, Kósa Éva, Krasznai Attila, Kun Éva, Lovas László, Luthár András, Marton Éva, Mátyus Áron, Ménesi Rudolf, Mikola József, Mogyorósi József, Mousbeh Yousef, Murányi Anikó, Nagy András, Nagy Árpád, Nagy György, Németh Ákos, Németh József, Nouri Salam, Oroszlán Zsolt, Paizer Ildikó, Páll István, Pál Zsuzsa, Pusztai Ferenc, Raskó Endre, Rémán Gyöngyvér Éva, Rokszin Tibor, Sahin-Tóth Gábor, Sarkadi László, Sebő Nóra, Szabó Géza, Szakács Piroska Veronika, Szentesi Szabolcs, Széll András, Szí Vince, Takács Emerencia, Takács Tibor, Teknős Dániel, Tidir Antal, Úny Zsuzsanna, Varga Eszter, Vass Andrea, Vértes András, Végh Edit, Végh Tibor, Vidróczki Erzsébet, Vizsy László, Zöld Attila.*

A közlemény megjelenését az *Egis Gyógyszergyár Zrt.* támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerzők nézetét tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-15. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.71.3.510>
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
3. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738-43. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0>
4. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185-91. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>
5. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382(9901):1329-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
6. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, et al. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(19):2934-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.19.2934>
7. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27:1743-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl092>
8. Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low Ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 2006;29:637-42. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1637>
9. Meisinger C, Heid IM, Löwel H, et al; Kora Study Group. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J* 2006;27:2580-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl228>
10. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, et al. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med* 2008;13:15-24. <https://doi.org/10.1177/1358863X07084911>
11. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
12. Conijn AP, Jens S, Terwee CB, et al. Assessing the quality of available patient reported outcome measures for intermittent claudication: a systematic review using the COSMIN checklist. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:316-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.002>
13. McDermott MM. Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:347. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0347-5>
14. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e779. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000502>
15. National Library of Medicine <https://bit.ly/3Kuciey>
16. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:Cd003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>
17. Regensteiner JG, Ware JE, Jr, McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1939-46. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50604.x>
18. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02869-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02869-2)
19. Farkas K, Járjai Z, Kolossváry E. Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication. Results of the NOCLAUD study. *Orv Hetil* 2017;158:123-8. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30660>
20. Farkas K, Kolossváry E, Járjai Z. Simple assessment of quality of life and lower limb functional capacity during cilostazol treatment. Results of the SHort-tERm cIlostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study. *Vasa* 2020;9:235-42. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000845>
21. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health – related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9)
22. Brislin RW. Back-translation for cross-cultural research. *J Cross Cult Psychol* 1970;1:187-16. <https://doi.org/10.1177/135910457000100301>
23. Ouedraogo N, Chanut M, Aubourg M, et al. Development and evaluation of the Walking Estimated. Limitation Calculated by History questionnaire in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2013;58:981-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.03.039>
24. Abraham P, Godet R, Harbournier M, et al. External validation of the „walking estimated limitation calculated by history” (WELCH) questionnaire in patients with claudication. *Eur J VascEndovasc Surg* 2014;47:319-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.11.010>
25. Tew GA, Nawaz S, Humphreys L, et al. Validation of the English version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH) questionnaire in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2014;19:27-32. <https://doi.org/10.1177/1358863X14520870>
26. Farkas K, Kolossváry E, Járjai Z. A cilostazol diabeteses betegekben is javítja az életminőséget és az also végtagi funkcionális kapacitást. *Orv Hetil* 2020;161(38):1637-45. PMID: 32924968. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31969>
27. Ramos-Lima MJM, Brasileiro IC, Lima TL, Braga-Neto P. Quality of life after stroke: impact of clinical and sociodemographic factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e418. <https://doi.org/10.6061/clinics/2017/e418>
28. Rasmussen RS, Østergaard A, Kjær P, Skeris A, Skou C, Christoffersen J, Seest LS, Poulsen MB, Rønholdt F, Overgaard K. Stroke rehabilitation at home before and after discharge reduced disability and improved quality of life: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil* 2016;30(3):225-36. <https://doi.org/10.1177/0269215515575165>
29. Fernando J, Brown RB, Edwards H, et al. Individual markers of cerebral small vessel disease and domain-specific quality of life deficits. *Brain Behav* 2021;11(5):e02106. <https://doi.org/10.1002/brb3.2106>
30. Hussien H, Apetrii M, Covic A. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(1):43-54. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1854091>
31. Tajima R, Kondo M, Kai H, Saito C, Okada M, Takahashi H, Doi M, Tsuruoka S, Yamagata K. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). *Clin Exp Nephrol* 2010;14(4):340-8. <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0304-1>
32. König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, Vilagut G, Bruffaerts R, Haro JM, de Girolamo G, de Graaf R, Kovess V, Alonso J; ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:143. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-143>
33. Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0577-5>
34. Cucato GG, Correia Mde A, Farah BQ, et al. Validation of a Brazilian Portuguese Version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). *Arq Bras Cardiol* 2016;106:49-55. <https://doi.org/10.5935/abc.20160004>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilizininhibitor (ARNI) terápia eredményessége a szívelégtelenség kezelésében. 2021 ARNI, VIDI, VICI...

VÁRALLYAY Zoltán¹, KÉKES Ede²

¹Karolina Kórház, Belgyógyászati Mátix Kardiopulmonológiai Egység, Hypertonia Minősített Szakambulancia, Mosonmagyaróvár

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS – Az ARNI (valsartán/szakubitritil) terápia egy új típusú hatástani csoport tagjaként számos klinikai evidenciával rendelkezik a szívelégtelenség szinte teljes spektrumában, különösen csökkent bal kamrai ejekciós frakció és társult hipertonia esetén. Bemutatjuk az ARNI-kezeléssel foglalkozó, legfontosabb és megfelelő evidenciával rendelkező alapvető tanulmányokat és a kezelés eredményességét szívelégtelenségben. A vizsgálatok kedvező eredményei alapján a szakmai irányelvekben egyre meghatározóbb ajánlasként jelenik meg az ARNI adásának az indikációja. Alkalmazása a mindennapi klinikai gyakorlatban hatékony, biztonságos terápiás segítséget jelent az ismerten rossz prognózisú szívelégtelenségben szenvedő betegek számára. A szer már hazánkban is elérhetővé vált.

Kulcsszavak: ARNI, neprilizingátlás, szívelégtelenség kezelése

The efficiency of angiotensin receptor blocker/nepilysin inhibitor (ARNI) treatment in heart failure 2021 ARNI, VIDI, VICI...

Várallyay Z, Kékes E.

Summary – A new compound ARNi (valsartan/sacubitril) – as a member of a new pharmacotherapeutic group – has several clinical evidences almost in the whole spectrum of heart failure, especially in case of reduced ventricular ejection fraction and hypertension. The most important and essential evidence based studies and the efficiency of the treatment with ARNI in heart failure have been demonstrated in this overview. Due to the favorable results of the studies the recommendations of ARNI indication are increasingly dominant in the clinical guidelines. The usage provides effective, safe therapeutic help for the poor life expectancy heart failure patients in the everyday clinical practice. The treatment is already available in Hungary.

Keywords: ARNI, neprilysin inhibition, heart failure treatment

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEi = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló

ARNI = angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilizininhibitor

Ang-II = angiotenzin-II

ANP = pitvari natriureticus peptid

ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló

AT = angiotenzin

BNP = agyi natriureticus peptid

Δ = delta (változás)

DBP = diasztolés vérnyomás

(LV)EF = (bal kamrai) ejekciós frakció

eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta

EDVI = végdiasztolés volumenindex

EROA = effektív regurgitációs orificium (szájadék) területe

ESC = Európai Kardiológus Társaság

ESVI = végszisztolés volumenindex

Levelező szerző:

Dr. Várallyay Zoltán,
9200 Mosonmagyaróvár,
Régi Vámház tér 2–4.
E-mail: vzoles@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.010>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):71-6.

HFmrEF = szívelégtelenség közepesen csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval
 HFpEF = szívelégtelenség megtartott bal kamrai ejekciós frakcióval
 HFrEF = szívelégtelenség csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval
 ISZB = ischaemiás szívbetegség
 LAVI = bal pitvari volumenindex
 NEP = neutrális endopeptidáz
 NS = nem szignifikáns
 NT = N terminális
 NYHA = (New York Heart Association) New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság
 RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
 RV = regurgitációs volumen
 S = szignifikáns
 SBP = szisztolés vérnyomás
 SZE = szívelégtelenség
 Zc = komplex kondenzátorimpedancia

Bevezető

Amikor a szív elő- és utóterhelése (preload és afterload) megemelkedik, a pitvarok és a kamrák falfeszülése nő, előbb a natriureticus peptid (NP) prekursorai (pro-ANP, pro-BNP) áramlanak ki, majd megjelennek az aktív NP-k. Három NP-t ismerünk: pitvari A típus (ANP), agyi B típus (BNP) és a C típusú NP (CNP). A két fő peptid (ANP és BNP) a megnőtt telődési nyomás hatására natriuresist, diuresist és vasodilatatót eredményez. A BNP vagy az NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptid) hasznos a krónikus szívelégtelenség (SZE) prognózisa, illetve annak súlyossága megítélésében, sőt újabban a szűrések esetén is hasznosítják a rejtett bal kamrai diszfunkció vagy SZE felderítésében (1, 2). Az SZE progressziója során az NP kedvező hatása csökken (gyengülő hatás, rezisztencia az NP-vel szemben) (3). A neutrális endopeptidáz (NEP) inaktiválja a vasodilatátor NP-ken túl a bradikinint, a szubsztancia-P-t, másrészt a vasoconstrictor hatású angiotenzin-II-t és endothelin-I-et is. Fontos tudnunk, hogy a NEP az urodilatint (RNP) is inaktiválja. A NEP-effektus tehát kétirányú, és az aktuális hatás attól függ, hogy a NEP különféle szubsztrátjainak milyen a dominanciája. A tiszta, aktuális fiziológiai NEP-hatás attól függ, milyen az egyensúly a peptidekre (ANP, BNP, CNP) gyakorolt hatásban (4–8). Ezen elméleti ismeretek alapján vetődött fel a NEP-hatás gátlása (NEPg), potenciális lehetőséget nyújtva a szívelégtelenség kezelésében. A NEP-gátlás okozta Ang-II-növekedést ACE-inhibitorral vagy angiotenzinreceptor-blokkolóval (ARB) lehet megakadályozni. A kettős hatás (NEP-gátlás és AT1-receptor-blokkolás) együttes érvényesülését szívelégtelenség kezelésében lehet hasznosítani. A klinikai gyakorlatban ez vezetett az ARNI-kezelés bevezetéséhez szívelégtelenségben (9, 10). Az alábbiakban az ARNI- (valzartán/szakubitril) terápiával szívelégtelenségben végzett számos klinikai vizsgálat áttekintését és – a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján – a szívelégtelenség kezelésének irányelveiben és a kezelési stratégiákban történt változásokat foglaltuk össze az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2021. évi ajánlásának tükrében.

Klinikai vizsgálatok szívelégtelenségben, megtartott bal kamrai ejekciós frakció (EF \geq 50%) mellett (HFpEF)

PARAMOUNT

A PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection Fraction) egy fázis II, betegbesorolós (1:1), parallel csoportos, kettős vak, multicentrikus vizsgálat, amelyben megtartott bal kamrai ejekciós frakcióval kísért szívelégtelen (NYHA II–III., EF: \geq 45%, NT-proBNP >400 pg/ml) betegeknél feltitrált, 2×200 mg LCZ696 vs. 2×160 mg valzartán 36 hétig tartó adásának a hatását vizsgálták (11). 301 bevont HFpEF-beteg 93%-a hypertoniás volt. Az ARNI- vs. valzartánkezelés mellett a 12. héten az átlagos szisztolés (–9,3 vs. –2,9 Hgmm, $p=0,001$), átlagos diasztolés (–4,9 vs. –2,1 Hgmm, $p=0,09$) vérnyomás csökkenését észlelték. Az érdemi különbség a 36. héten is megmaradt az LCZ696 javára. A kiindulási és a 12. héten mért átlagos NT-proBNP-szint aránya az LCZ696-csoportban szignifikánsan csökkent a valzartáncsoporthoz képest: 783→605 vs. 862→835 pg/ml ($p=0,005$). Az ARNI szisztolés vérnyomást csökkentő hatásától független volt az NT-proBNP ($p=0,06$), bal pitvari volumen, funkcionális osztály és eGFR-változás. A nemkívánatos események száma hasonló volt: az LCZ696-csoportban 15% vs. 20% a valzartáncsoportban (11).

Üzenet: Az átlagos NT-proBNP-szint szignifikánsan alacsonyabb lett, a vérnyomás csökkent.

PARAGON-HF

A PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) véletlenszerű betegbesorolós (per os napi 2×97/103 mg ARNI vs. 1×160 mg valzartán) parallel vizsgálatban \geq 50 éves, NYHA II–IV. stádiumú, EF \geq 45% (HFpEF), emelkedett BNP-szintű, igazolt strukturális szívbetegséggel bíró (bal pitvari

megnagyobbodás vagy balkamra-hypertrophia) személy került bevonásra. A 4822 beteget (átlagéletkor: 73 év, nő: 52%, diabetes: 44%) 35 hónapig követték. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás vagy SZE miatti hospitalizáció eseménygyakorisága volt: ARNI- 12,8 vs. valzartáncsoport 14,6/100 beteg/évnek ($p=0,06$, NS), ami a várakozásokhoz képest csalódást keltő, nem szignifikáns mértékű kedvező hatás. A másodlagos végpontok kedvezően alakultak: NYHA állapotjavulás: 15,05% ARNI vs. 12,6% valzartán ($p<0,05$); renalis összetett kimenetel: 1,4% ARNI vs. 2,7% valzartán ($p<0,05$) (12).

Üzenet: HFpEF-betegeknél az ARNI csaknem inferior hatású a valzartánhoz képest.

PARALLAX

A PARALLAX egy 24 hetes, multicentrikus, parallel, aktív kontrollos, kettős vak, fázis III vizsgálat, amelyben 2569 krónikus, stabil állapotú, HFpEF-ben szenvedő (≥ 45 éves, EF $>50\%$, NYHA II–IV., >220 [pitvarfibrillációban >600] pg/ml NT-proBNP szint, bal pitvari tágulat vagy balkamra-hypertrophia) beteget soroltak be véletlenszerűen LCZ696 vs. hagyományos individualizált terápiára. A vizsgálatba bevonás előtt ACEI-terápián lévő betegek LCZ696 vs. enalapril; a korábbi ARB-t alkalmazók LCZ696 vs. valzartán; RAAS-gátlót nem szedők LCZ696 vs. placebo ágra kerültek. Az ARNI-terápia titrálása napi kétszer per os 50 \rightarrow 100 \rightarrow 200 mg szintekre történt enalapril: kétszer per os 2,5 \rightarrow 5 \rightarrow 10 mg, valzartán: kétszer per os 40 \rightarrow 80 \rightarrow 160 mg titrálás mellett. Az ARNI-kezelés mellett az elsődleges végpont, az NT-pro-BNP csökkenése a 12. héten szignifikáns ($p<0,0001$) mértékű volt, azonban a 24. héten a terhelési kapacitás (hatperces járatesztrel vizsgálva) javulása nem volt szignifikáns mértékű ($p=0,24$). A másodlagos végpontok közül a tünetek változása az életminőségi kérdőívek alapján elemezve ($p=0,48$) és a NYHA-stádium változása alapján megítélve ($p=0,93$) nem volt szignifikáns mértékű, a biztonságosságot jelző eGFR-változás az ARNI-csoportban szignifikánsan ($p=0,016$) kedvezőbb volt, és a kórházi kezelés gyakorisága is jelentős mértékben ($p=0,005$) kisebb volt az ARNI mellett (13, 14).

Üzenet: A kedvező biomarkerhatásokat nem kíséri mindig a klinikai állapot erőteljes javulása HFpEF során.

Jelentős klinikai vizsgálatok csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ($<40\%$) járó szívelégtelenségben (HFpEF)

PARADIGM-HF

A PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) véletlenszerű betegbesorolásos, fázis III, multicentrikus (47 ország), kettős vak vizsgálat csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú (EF $\leq 35\%$), krónikus szívelégtelenségben szenvedő (NYHA II.: 70%, III.: 24%, IV.: 0,7%) betegekben. 8442 betegnél hasonlították össze a szokásos terápia mellé per os adott napi 2 \times 10 mg enalapril vagy 2 \times 200 mg LCZ696 hatékonyságát a mortalitásra és a morbiditásra. További bevonási kritériumok: kórosan emelkedett BNP- vagy NTproBNP-szint, vagy 12 hónapon belül SZE miatti hospitalizáció során emelkedett NTproBNP-szint, valamint legalább négy hete stabil dózisú béta-

blokkoló és ACEI/ARB bázisterápia. A vizsgálat első, bevezető fázisában egyszeri vak módon 2 \times 10 mg enalapril adtak átlagosan 15 napig. Ezt követően, a 29 napos titrálás során 2 \times 100 mg, majd 2 \times 200 mg LCZ696-ot alkalmaztak. 8442 fő került randomizálásra. Az ARNI- és az enalaprilcsoportokban a kiindulási jellemzők hasonlóak voltak: életkor: 63,8/63,8 év; női nem: 21/22,6%; BP (Hgmm): 122/121; szívfrekvencia (/min.): 72/73, EF (%): 29,6/29,4; NTproBNP (pg/ml): 1631/1594.

Az alapbetegségek előfordulása az ARNI- és az enalaprilcsoportokban: hypertonia: 70,9/70,5%; diabetes: 34,7/34,6%; pitvarfibrilláció: 36,2/37,4%; hospitalizált SZE: 62,3/63,3%; ISZB: 59,9/60,1%, szívinfarktus: 43,4/43,1%; stroke: 8,5/8,8%. A vizsgálati gyógyszert az ARNI-ágon a vizsgálati személyek 17,8%-a, az enalaprilágon 19,8%-a hagyta el; az átlagos ARNI-dózis 375 mg, az enalaprilé 18,9 mg volt. Az elsődleges végpontok gyakoriságában szignifikáns különbség volt a cardiovascularis halálozás és SZE miatti első hospitalizáció együttes előfordulásában: 21,8/26,5%, $p<0,001$; a cardiovascularis halálozásban: 13,3/16,5%, $p<0,001$; az SZE miatti első kórházi kezelés arányában: 12,8/15,6%, $p<0,001$ az ARNI- és az enalaprilcsoportok között. A másodlagos végpontok szintén kedvezően alakultak: összhálaózás: 17,0/19,8%, $p<0,001$; klinikai állapotváltozás (kérdőív): $-2,99/-4,63$, $p=0,001$. Nem volt különbség az új keletű pitvarfibrilláció gyakoriságában: 3,1/3,1%, $p=0,83$; végállapotú veseelégtelenségben: 8/16%, $p=0,11$; a vesefunkció romlásában 2,2/2,6%, $p=0,28$ (15).

Biztonságosság az ARNI/enalapril csoportokban: tünetes hypotonia előfordulása: 14,0/9,2%, $p<0,001$; szérumkreatininszint: $\geq 265,26$ $\mu\text{mol/l}$: 1,5/2,2%, $p=0,10$; szérumkáliumszint: $>5,5$ mmol/l: 16,1/17,3%, $p=0,15$, $>6,0$ mmol/l: 4,3/5,6%, $p=0,007$; köhögés: 11,3/14,3%, $p<0,001$; angioedema: kezelés nélkül/antihisztaminra szűnt: 0,2/0,1%, $p=0,19$; catecholamin/szteroid szükséges: 0,1/0,1%, $p=0,52$; hospitalizáció légúti szűkület nélkül: 0,1/0,1%, $p=0,31$; légúti elzáródás: 0/0.

Az öt évre tervezett vizsgálatot a 27. hónapban történt interim értékelés során észlelt statisztikailag szignifikáns, kedvező eredmények miatt idő előtt leállították (15, 16).

Üzenet: A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval (EF $\leq 35\%$) jellemzett krónikus szívelégtelen (NYHA II–IV.) betegekben a szokásos terápia mellé orálisan adott 2 \times 200 mg ARNI sokkal hatékonyabb, mint a napi 2 \times 10 mg enalapril. Mindezt igazolta a cardiovascularis halálozás rizikójának, az SZE okozta kórházi kezelések számának, valamint az összhálaózás és a klinikai tüneteknek a csökkenése, illetve a fizikai terhelhetőség javulása.

PIONEER-HF

A PIONEER-HF vizsgálatba 881, hevenyen dekompenzált szívelégtelenséggel jelentkezett beteget (átlagéletkor: 61 év, nő: 28%, átlag-EF: 25%, átlag-NT-proBNP: 4800 pg/ml) 1:1 arányban véletlenszerűen soroltak be: naponta vagy ARNI-t (kétszer 24/26 mg vagy 49/51 mg), vagy enalapril (kétszer 2,5 vagy 5 mg per os) kaptak a páciensek a nyolchetes követés alatt. Az értékelt elsődleges végpont (ARNI vs. enalapril) az NT-proBNP változása volt, amely $-46,7\%$ vs. 25% ($p<0,001$) volt. A másodlagos végpontok gyakorisága a következő volt (ARNI vs. enalapril): szignifikáns volt a myocardiumsérülést jelző troponin T változása: $-36,6\%$ vs. $25,2\%$ ($p<0,05$). Nem volt szignifikáns különbség a vesefunkció romlásában: 13,6 vs. 14,7%; hyperkalaemiában:

11,6% vs. 9,3%; hypotonia előfordulásában: 15,0% vs. 12,7%. Az SZE miatti rehospitalizációk gyakorisága: 8,0% vs. 13,8% ($p < 0,05$); cardiovascularis halálozás vagy rehospitalizáció SZE miatt: 9,2% vs. 15,2% ($p = 0,007$) volt, amelyek az ARNI hatékonyságát igazolták (17).

Üzenet: Hevenyen dekompensált szívelégtelenségben is kedvezőbb az ARNI hatása az enalaprilhoz képest a biomarkerek és a klinikai végkimenetel tekintetében is.

TRANSITION

A TRANSITION (Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event) tanulmány egy randomizált, multicentrikus, nyílt összehasonlító vizsgálat, amelyben 1002 fő kórházi felvételt igénylő, akut dekompensált SZE-ben szenvedő (EF $\leq 40\%$, NYHA II.: 64%, III.: 34%, IV.: 1%) beteg vett részt (17). A véletlenszerű betegbesorolás a kezelési mód kezdetének időzítése alapján történt: ≥ 12 órával az elbocsátás előtt vs. 1-14 nappal az elbocsátás után. Az alkalmazott kezdő adag kétszer 24/26 mg (88-85%) vagy kétszer 49/51 mg (12-15%) LCZ696 (szükség esetén előtte 36 órás ACEI-kimosási periódus) volt. Ezt követően 10 hét alatt titráltak a maximum tolerábilis vagy kétszer 97/103 mg céldózisig. A korábbi RAAS-gátló használata (76%) vagy hiánya (24%) alapján arányosan válogattak be a két csoportba. Elsődleges végpont a 10. héten elért kétszer 97/103 mg ARNI céldózis volt: elbocsátás előtti kezdő adagolású csoportban: 45,4% vs. elbocsátás utáni kezdő adagolású csoportban: 50,7% ($p = 0,099$) érte el a célt, amely érdemi különbséget nem mutat. Másodlagos végpontok: feltitrált és a 10 hét alatt legalább két hétig tolerált kétszer 49/51 mg vagy kétszer 97/103 mg adag arányában szignifikáns különbség volt: 62,1 vs. 68,5% ($p = 0,034$); nem volt szignifikáns különbség bármelyik dózison a 10 hét alatt legalább két hétig tartó tűrhetőségében: 86,0 vs. 89,6% ($p = 0,089$); és a tartósan elhagyott terápia arányában: 7,3% vs. 4,9% ($p = 0,117$). A kezelés biztonságos volt az észlelt 11,1% hypotonia, 11,3% hyperkalaemia, 4,1% vesefunkció-romlás alapján (18).

Üzenet: A sikeres ARNI-kezelés igazolt prediktorai az akut dekompensált szívelégtelenségben: fiatalabb életkor, új keletű SZE, megtartott vesefunkció, normális vagy emelkedett vérnyomás, pitvarfibrilláció hiánya, kétszer 49/51 mg kezdeti dózis.

PROVE-HF

A PROVE-HF (Effects of Sacubitril/Valsartan Therapy on Biomarkers, Myocardial Remodeling and Outcomes in HFrEF) fázis IV, prospektív, multicentrikus, nyílt végpontú vizsgálat során 794 HFrEF-betegnél (átlagéletkor: 65,1 év, nő: 28,5%, LVEF: 28,2%, NYHA II.: 70,3%, III.: 28,0%, IV.: 1,8%) ARNI-terápia feltitrálása történt a maximális még tolerábilis vagy 97/103 mg céldózisra, majd 52 hetes követés. A medián kiindulási 816 pg/ml NT-proBNP-szint az 52. hétre 455 pg/ml-re csökkent ($p < 0,001$). Az elsődleges végpont a log₂-NT-proBNP-koncentráció változása volt, amely korrelált ($p < 0,001$) a bal kamra szívtultrahanggal mért paramétereivel: ejekciós frakció (EF), végdiasztolés volumenindex (EDVI), végszisztolés volumenindex (ESVI) és a bal pitvari volumenindex (LAVI), illetve a töltőnyomást jellemző E/e' hányados. A kiindulási vs. 12. hónapban észlelte közötti

különbségek szignifikánsak, a bal kamra és pitvar kóros tágulásának csökkenését jelzik: EF: 28,2% vs. 37,8%; EDVI: 86,93 vs. 74,15 ml/m², ESVI: 61,68 vs. 45,46 ml/m², LAVI: 37,76 vs. 29,31 ml/m², E/e': 11,7 vs. 10,2 (19). Mellékhatás-eseménygyakoriság: hypotonia: 17,6%, szédülés: 16,8%, hyperkalaemia: 13,2%, vesefunkció-romlás: 12,3% (19).

Üzenet: Reverz myocardialis remodelling és javuló prognózis jeleként értékeljük az ARNI-terápia mellett észlelt strukturális, funkcionális és biomarker-változásokat.

EVALUATE-HF

Az EVALUATE-HF (Effect of Sacubitril-Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) parallel vizsgálatba 1:1 arányban randomizáltak ARNI (kétszer 97/103 mg) vs. enalapril (2x10 mg) terápia 464, <40% ejekciós frakciójú, szívelégtelenségben szenvedő beteget (átlagéletkor: 68 év, NYHA II.: 64%, III.: 34%), majd 12 hetes követés történt. Az elsődleges végpont, a centrális aorta merevségének (Zc-impedancia, dyne \times sec/cm⁵) a változása nem szignifikánsnak bizonyult: -2,9 vs. -0,7 ($p = 0,78$) az ARNI- vs. enalaprilcsoportban. A másodlagos végpontok közül a laborértékek változása kedvezően alakult: Δ NT-proBNP: -37% vs. -5% ($p < 0,001$). Szívtultrahang-paraméterek változásának (Δ) értékelése is történt az ARNI- vs. enalaprilcsoportban: Δ EF: 1,9 vs. 1,3 ($p = 0,24$); Δ EDVI: -5,2 vs. -3,2 ml/m² ($p = 0,02$); Δ ESVI: -4,9 vs. -3,3 ml/m² ($p = 0,045$); Δ LAVI: -2,2 vs. 0,6 ml/m², $p < 0,001$; Δ E/e': -1,4 vs. 0,3 ($p = 0,001$). Nemkívánatos események: ARNI vs. enalapril: hypotonia: 1,7% vs. 3,9% ($p = 0,001$) (20).

Üzenet: 12 hét kezelés alatt a centrális aortastiffness nem javult (rövid követés, a fő terápiás hatáspont más lehet), a prognosztikai jelentőségű bal kamrai kontraktilitás nem javult, de a kardiális remodelling (kamrai és pitvari volumenek) és az aktuális klinikai állapottal korreláló becsült töltőnyomás javultak az enalaprilcsoporthoz képest, jó tolerálhatóság mellett.

TITRATION

A TITRATION dupla vak vizsgálatban 429, HFrEF-ben (LVEF $\leq 35\%$) szenvedő beteg esetében napi 2x50 mg ARNI fokozatos emelését 2x200 mg-ig vizsgálták különböző dózistitrálási módszerrel hat héten keresztül és az eredményeket ekvivalens ACEI/ARB (valzartán vagy enalapril) dózistitrálással hasonlították össze, és elemezték a kialakuló mellékhatásokat is. Megfelelő titrálással a betegek >70%-ánál lehetett elérni a céldózist mellékhatás-növekedés nélkül azoknál a betegeknél is, akik előzetesen alacsonyabb dózisu ACEI/ARB kezelést kaptak (21).

Üzenet: Sikeresen lehet a céldózist beállítani, megfelelő mellékhatásprofil mellett.

PRIME

A PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation) prospektív, multicentrikus, dupla vak, aktív kontrollos vizsgálatba 118, szívelégtelenségben (NYHA II.: 88%, III.: 12%), csökkent szisztolés balkamra-funkciójú (átlag EF: 34%), társult krónikus funkcionális mitralis elégtelenségben (ép mitralis apparátus+regionális vagy globális falmozgászavar+EROA [effektív regurgitációs orificium terület]

>0,1 cm²) szenvedő beteget (átlagéletkor: 62 év, 61% férfi, átlag-EROA: 0,2 cm², RV: 35 ml) vontak be véletlenszerűen és követték echokardiográfiával (10). A 12 hónapos kétszer 49/51 mg ARNI vs. 2×80 mg valzartán céldózisú terápia során az elsődleges végpont, a mitralis EROA változása kedvezően alakult: -0,058 (0,195→0,137) vs. -0,018 cm² (0,210→0,192), p=0,032. A regurgitációs volumen intenzívebben javult az ARNI-ágon: átlagdifferentia: -7,3 ml (34,7→23,1 vs. 35,9→31,6 ml; p=0,009), ami elmondható az EDVI: átlagdifferentia: -7,0 ml/m² (p=0,044), LAVI (differentia: -8,9 ml/m²; p=0,002) és az E/E' arány (differentia: -2,7; p=0,037) változására is (10). Az ESV változása: -15,6 vs. -9,9 ml, p=0,28 volt. A szisztolés és diasztolés vérnyomásváltozásban (-7,1/-6,2 vs. -3,3/-2,7 Hgmm) és a súlyos nemkívánatos események (12/16%, p=0,54) tekintetében nem volt szignifikáns különbség (22). Hypotonia, angioedema, vesefunkció-romlás, hyperkalaemia tekintetében nincs érdemi differentia.

Üzenet: Szívelégtelenségben a balkamra-diszfunkcióhoz társult funkcionális mitralis elégtelenség jelentősebben javult ARNI-kezelés mellett.

ARNI-terápiára vonatkozó legutóbbi, 2021. évi ESC-irányelv megállapításai szívelégtelenségben

A számos sikeres klinikai vizsgálat evidenciái alapján az ARNI kikövetelte a helyét a szívelégtelenség kezelésében, mind az irányelvekben, mind a kezelési stratégiában. Minden HFrEF-ben szenvedő betegnél a gyógyszeres kezelések közt I. osztályú ajánlásként szerepel (1. táblázat), míg a diuretikum- és az ARB-terápia csak válogatott HFrEF-betegeknél jön szóba (2. táblázat). HFmrEF szívelégtelen, enyhén csökkent ejekciós frakciójú (NYHA II–IV. funkcionális állapotú) betegeknél az ARNI-terápia a megfontolandó gyógyszeres kezelések közt szerepel (3. táblázat) (23).

Összefoglalás

Az ARNI-terápia egy új típusú hatástani csoport tagjaként számos klinikai evidenciával rendelkezik a szívelégtelenség szinte teljes spektrumában, különösen csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség és társult hypertonia esetén.

1. táblázat. Minden HFrEF-betegnél javasolt gyógyszeres kezelések szívelégtelen (NYHA II–IV.), csökkent ejekciós frakcióval jellemzett (LVEF ≤40%) állapotban

HFrEF-ajánlás (ESC, 2021)	Osztály	Szint
ACEI ajánlott HFrEF-betegeknek csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	I	A
BB ajánlott stabil állapotú HFrEF-betegeknek csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	I	A
MRA ajánlott HFrEF-betegeknek csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	I	A
Dapagliflozin vagy empagliflozin ajánlott HFrEF-betegeknek csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	I	A
Szakubitril/valzartán ACEI-terápia helyettesítésére ajánlott HFrEF-betegeknek csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	I	B

2. táblázat. Gyógyszeres kezelési javallatok válogatott HFrEF-betegeknél NYHA II–IV., csökkent ejekciós frakcióval (LVEF 40%)

HFrEF-ajánlás (ESC, 2021)	Osztály	Szint
Diuretikumok javasoltak a pangásos jelekkel és/vagy tünetekkel kísért HFrEF-betegeknél a szívelégtelenség tüneteinek enyhítésére, javítani a terhelési kapacitást és csökkenteni a szívelégtelenség miatt hospitalizációk számát	I	C
ARB-terápia ajánlott a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának, a cardiovascularis halálozás kockázatának csökkentése céljából ACEI- vagy ARNI-terápiát nem toleráló tünetes betegeknél (BB- és MRA-terápiát szintén kell kapjanak)	I	B

3. táblázat. Megfontolandó gyógyszeres kezelések HFmrEF szívelégtelen, enyhén csökkent ejekciós frakciójú (NYHA II–IV.) betegeknél

HFmrEF-ajánlás (ESC, 2021)	Osztály	Szint
Diuretikumok javasoltak a pangásos tünetekkel kísért és HFmrEF-betegeknél a tünetek és pangásos jelek enyhítésére	I	C
ACEI megfontolható HFmrEF-betegeknél csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	II b	C
ARB megfontolható HFmrEF-betegeknél csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	II b	C
BB megfontolható HFmrEF-betegeknél csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	II b	C
MRA megfontolható HFmrEF-betegeknél csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	II b	C
Szakubitril/valzartán megfontolható HFmrEF-betegeknél csökkenteni a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás kockázatát	II b	C

Kemény végpontos vizsgálatok kedvező eredményei alapján a szakmai irányelvekben meghatározó ajánlásként jelenik meg indikációja. Alkalmazása a mindennapi klinikai gyakorlatban hatékony, biztonságos terápiás segítséget jelent az ismerten rossz prognózissal bíró szívelégtelen betegek számára.

A szer már hazánkban is elérhetővé vált. Nem tekinthetünk el azonban attól, hogy egy hatékony terápia elterjedésének lehetőségére a költséghatékonyság-elemzések mutathatnak rá. Fenti tanulmányokban a gyógyszerhatást relatív százalékban fejezik ki, márpedig az egyes betegek esetében a kezelés elkezdésekor a várható abszolút előnyt is figyelembe kell venni.

Srivastava és munkatársai adatai alapján, egy cardiovascularis haláleset elkerüléséhez 19, illetve egy bármilyen okból bekövetkező haláleset elkerüléséhez 21 HFrEF-beteget kell öt éven keresztül kezelni ARNI-val, enalapril helyett (24). Ez Magyarországon 2021-ben az ARNI (97 mg/103 mg) teljes árával (négy-heti adag 39 396 Ft) számolva egy cardiovascularis haláleset megelőzése 44 911 440 Ft; egy bármilyen okból bekövetkező haláleset megelőzése 49 638 960 Ft költséget jelent, amiből a betegek 10%-ot térítenek (körülbelül 4,56 millió, illetve 5,4 millió Ft-ot), a 90%-ot (mintegy 40 000 000 Ft-ot, illetve 44 000 000 Ft-ot) az egészségbiztosító. Ezek az összegek sokszorozódnak a szívelégtelenségben szenvedő, gyógyszeres kezelést igénylő páciensek számával. Belátható, hogy csak a gyógyszer árának csökkenésével, illetve a költségvetési összeg növelésével lehetne elérni szélesebb körű alkalmazást jelenleg hazánkban. A szakmai szempontok mellett részben a fentiek miatt is csak a II. vagy III. progresszivitású szintű fekvőbeteg-gyógyintézet kardiológus szakorvosa adhat javaslatot a kiemelt (90%-os) támogatással történő felírásra, igen szigorú feltételekkel.

Irodalom

1. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.021>
2. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:341-66. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15
3. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 2014;176:630-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.032>
4. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res* 2001;51(3):450-62. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00331-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00331-5)
5. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European Heart Journal* 2013;34:886-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
6. Uijl E, Roksnoer LC, Hoorn EJ, Danser AH. From ARB to ARNI in Cardiovascular Control. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(12):86. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0694-x>
7. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:266-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.050>
8. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today* 2012;9:e131-9. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2013.11.002>
9. FDA approved new drug to treat heart failure. Entresto®. Food and Drug Administration. 7 July 2015.
10. Entresto®. European Medicines Agency. EMEA. Retrieved 24 April 2016.
11. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, et al, (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al, on behalf of the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
13. A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients (PARALLAX). *Clinical Trials*. US. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03066804>
14. Bavry AA, Deepak L, Bhatt Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction – PARALLAX. *ACC* <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/28/17/06/parallax>
15. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. (PARADIGM-HF Investigators and Committees). Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
16. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation The Paradigm-HF Trial. *JACC: Heart Failure* 2016;4:817-22. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002>
17. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380(6):539-548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
18. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):998-1007. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1498>
19. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [published online ahead of print, 2019 Sep 2]. *JAMA* 2019;322(11):1-11. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>
20. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al.; for the EVALUATE-HF Investigators Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019(17);322(11):1077-84. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>
21. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1193-202. <https://doi.org/10.1002/ejhf.548>
22. Kang D, Park S, Shin S, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation: PRIME Study. *Circulation* 2019;139:1354-65. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077>
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. (ESC Scientific Document Group). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42, 3599-726. ESC Guidelines. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
24. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-Year Number Needed to Treat to Prevent Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization With Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition vs Standard Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of Data From the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(12):1226-31. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3957>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Újdonságok az X-hez kötött hypophosphataemia diagnózisában és kezelésében

REUSZ György Sándor, MIKES Bálint, CSIZEK Zsófia, HORVÁTH Orsolya

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS – Az X-hez kötött hypophosphataemia (XLH) a foszfátanyagcsere veleszületett zavara. Patogenezise összetett, kórfolyamata a foszfáthomeosztázis, illetve a csontanyagcsere összehangolt szabályozási zavarához kötött. Összefoglalónkban áttekintjük a sokszínű manifesztációhoz vezető patofiziológiai sajátosságokat, a diagnosztika lépéseit és a kezelési lehetőségeket. Munkánk aktualitását a Magyarországon most bevezetésre kerülő burosumabkezelés adja, amely egy fibroblastnövekedési faktor-23-hoz (FGF-23) kötődő monoklonális antitest.

Az XLH hátterében a „phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked” (PHEX) gén funkcióvesztéses mutációi állnak, amely következtében a foszfátvesztést okozó FGF-23 szekréciója fokozódik. Diagnózisa az alábbi tünetegyüttes fennállása esetén állítható fel: rachitis és/vagy osteomalacia, hypophosphataemiával és (izolált) renalis foszfátvesztéssel, ami nem társul D-vitamin- vagy kalciumhiánnyal; továbbá meglassult növekedés, aránytalan törpenövés. Konvencionális kezelése per os foszfátpótlásból és párhuzamosan alkalmazott aktív D-vitaminból (kalcitriol vagy alfadiol) áll, amely javítja a csontanyagcserét, azonban az esetek többségében az elért eredmény csak részleges és mellékhatásokkal (nephrocalcinosis) is számolni kell.

A PHEX gén, majd az FGF-23 szerepének tisztázása kijelölte a kórfolyamat befolyásolására alkalmas terápiás célpontokat. Ezek közül az FGF-23 ellen kifejlesztett monoklonális antitest terápia hatására a csontanyagcsere normalizálódik a kezelés során, az idejében megkezdett terápiával megelőzhetők az XLH során jelentkező szövődmények. Ugyanakkor a súlyos, mozgáskorlátozottságot okozó csontdeformitások teljes regressziója nem várható. Emiatt fontos, hogy a kezelést minél előbb, még azok kialakulása előtt megkezdjük.

Kulcsszavak: X-hez kötött hypophosphataemia (XLH), csontanyagcsere, D-vitamin, burosumab, biológiai kezelés

Novelties in the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia

Reusz GS, Mikes B, Csizek Zs, Horváth O.

Summary – X-linked hypophosphataemia (XLH) is the most common inherited cause of phosphate wasting. Its pathogenesis is complex, determined by the dysregulation of phosphate homeostasis and bone metabolism. We review herein the pathophysiology of XLH leading to multiple manifestations, stages of diagnosis and the treatment strategies. XLH is now in the scientific interest of pediatric nephrology, because a new treatment modality, burosumab became available in Hungary. Burosumab is a monoclonal antibody against fibroblast growth factor 23 (FGF-23). XLH is caused by the loss of function mutations in “phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked” (PHEX) gene, which results enhanced secretion of the phosphaturic hormone FGF-23. The diagnosis of XLH is based on signs of rickets and/or osteomalacia and decreased growth velocity in association with hypophosphataemia and renal phosphate wasting in the absence of vitamin D or calcium deficiency. Conventional treatment with oral phosphate supplementation together with active vitamin D (calcitriol or alfadiol) can improve bone metabolism, but only partial results can be achieved, and can promote side effects (nephrocalcinosis).

The better understanding of the role of PHEX gene and FGF-23 levels in the pathomechanism helped to identify therapeutic options more properly. With monoclonal antibody therapy against FGF-23 the disease process can be interrupted, and complications can be prevented if the therapy is initiated in time. However, deformities already leading to disability cannot regress completely during burosumab therapy, highlighting the need of early diagnosis and the start of the biological treatment before complications.

Keywords: X-linked hypophosphataemia (XLH), bone metabolism, vitamin D, burosumab, biological treatment

Levelező szerző:

Dr. Horváth Orsolya,
Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika;
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-mail: orsolyahorvath.mail@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.009>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):77-85.

Bevezetés

Az X-hez kötött hypophosphataemia (XLH) a foszfátanyagcsere veleszületett zavara. Hátterében a „phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked” (PHEX) gén funkcióvesztéses mutációi állnak, amelyek lokális és szisztémás eltéréseket egyaránt okoznak. Többek között aránytalan törpenövéshez, angolkórhoz, a csont mineralizációs zavarához (osteomalacia), csontfejlődési zavarhoz, csontfájdalomhoz, spontán fogászati tályogokhoz, hallászavarhoz, enthesopathiához és izomműködési zavarhoz vezethetnek (1).

Az XLH az örökletes foszfátvesztés leggyakoribb oka, és hozzávetőleg minden húszszázadik születésre jut egy eset (2). Az első klinikai tünetek általában az első vagy a második életévben jelentkeznek (3). Az XLH ritkasága és a klinikai manifesztációk diverzitása miatt a diagnózis gyakran késik, a kezelés pedig kihívást jelent. Jelen összefoglalónkban áttekintjük az XLH sokszínű manifesztációihoz vezető patofiziológiai sajátosságokat, a diagnosztika lépéseit, valamint a konvencionális és antitestkezelés lehetőségeit. Munkánk aktualitását a Magyarországon most bevezetésre kerülő burosumabkezelés adja, amely egy FGF-23-hoz kötődő monoklonális antitest (4).

Az XLH patogenezeise

Korábban a betegséget izolált tubularis foszfátvesztés következményének tartottuk, szembeállítva a Fanconi-szindrómában jelentkező komplex tubularis funkciózavarral. (A foszfátvesztés mellett proteinuria, bikarbonátvesztés, aminoaciduria, glucosuria is jelen van.) A klinikai megfigyelések és állatmodellek alapján a 2000-es évek elejére nyilvánvalóvá vált, hogy XLH-ban egy komplex endokrin folyamat sérül, a kórfolyamat nem a veséhez, hanem a foszfáthomeosztázis, illetve a csontanyagcsere összehangolt szabályozási zavarához kötött (1).

Az XLH patogenezeise összetett. A PHEX génben bekövetkező mutáció következtében a foszfátvesztést okozó fibroblastnövekedési faktor-23 (FGF-23) szekréciója fokozódik (1). A PHEX gén kódolja a foszfátreguláló endopeptidázt, és ennek inaktivációja a keringő phosphatoninok emelkedett szintjéhez vezethet, amelyek a renalis foszfátvesztésért felelősek. Az FGF-23 azonban nem a PHEX gén által kódolt endopeptidáz közvetlen szubsztrátja, a szabályozás összetett, többlépcsős, ami azt is magyarázza, hogy a folyamatban szerepet játszó további proteinek (sokkal ritkábban kialakuló) genetikai hibája is az XLH-hoz hasonló fenotípushoz vezethet (1, 5–9).

Patofiziológiai sajátosságok

Az XLH patofiziológiája komplex, a hypophosphataemia csak egy eleme a betegség szerteágazó tünettánának (1). Az XLH biokémiai jellemzői a renalis foszfátvesztésből adódó hypophosphataemia, az alkalikus foszfatáz (ALP) és az FGF-23 megemelkedett szintje (3).

A magasabb FGF-23-szint által okozott hypophosphataemia szerepe a legnyilvánvalóbb az eltérések hátterében zajló mechanizmusoknak, azonban mellette a szövetekben a nem specifikus alkalikusfoszfatáz-szintek (tissue-nonspecific alkaline phosphatase – TNAP) fluktuációjának, a pirofoszfátnak, a kalcitriolnak és az FGF-23 direkt hatásának is szerepe lehet

(1). Az FGF-23 csökkenti a szérumszintjét azáltal, hogy gátolja a proximális tubulusban a foszfát reabszorpcióját és a belekben a foszfát felszívódását (10). Habár az FGF-23-at döntően az osteocyták és az osteoblastok termelik, kisebb mértékű FGF-23-elválasztást rágcsálókban több nem csonteredetű szövetben, például az agyban és a fogakban is kimutattak (11).

A kórélettani összefüggések szempontjából fontos, hogy az FGF-23 csökkenti az 1-alfa-hidroxiáz és növeli a 24-hidroxiáz expresszióját, ami limitálja a kalcitriol termelését, ugyanakkor növeli a kalcitriol lebontását (12). FGF-23 génkiütött egerek súlyos korai szisztémás kalcifikáció következtében pusztulnak el. A kombinált, FGF-23 és 1-alfa-hidroxiáz génkiütött állapotban ez a szisztémás meszesedés elmarad, ami az FGF-23-aktív D-vitamin tengely fontosságára utal (13).

Az FGF-23 a PTH (parathormon) termelését is csökkenti. A pirofoszfát felhalmozódása ugyancsak szerepet játszik a megváltozott mineralizációs folyamatokban XLH-ban. A nem szövetspecifikus alkalikus foszfatáz „downregulációja” csökkenti a pirofoszfát hidrolízisét. Emellett a megváltozott PHEX-aktivitás a szisztémás hatások mellett az extracelluláris mátrixban zajló folyamatokra közvetlenül is hatással van (14). Az 1. ábra a mineralizációs folyamatok befolyásoló tényezőit szemlélteti XLH-ban.

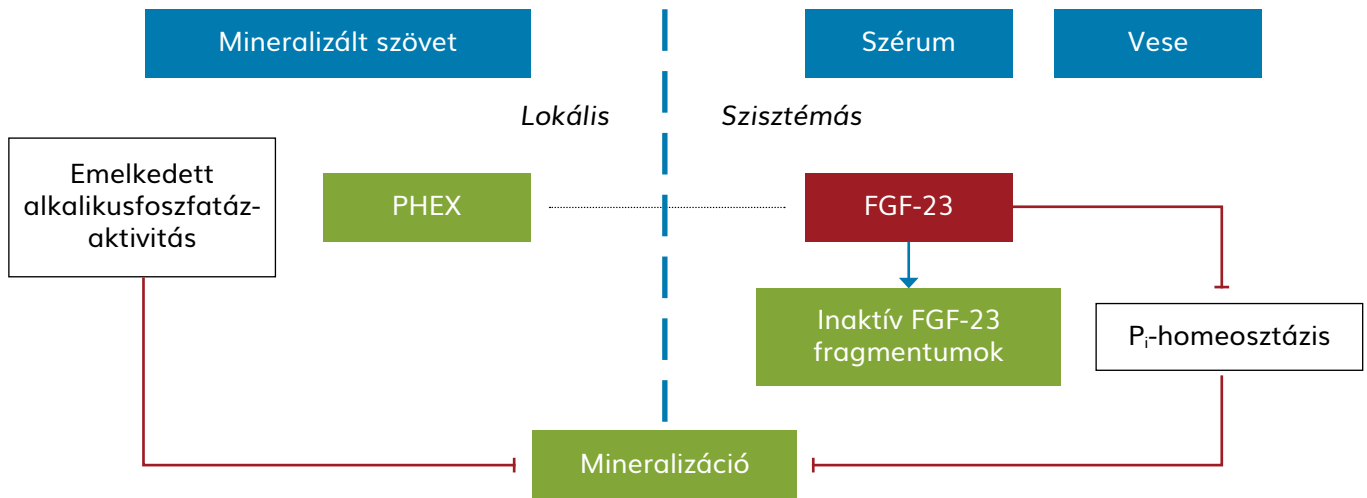
Az FGF-23 expresszióját más molekuláris mechanizmusok is befolyásolják (2. ábra), mint a FAM20C (Golgi-asszociált szekretoros útvonal kináz [Golgi associated secretory pathway kinase]) (9), az ENPP1 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) (8), a DMP1 (dentin matrix acidic phosphoprotein 1) (7, 15) és a SIBLING fehérje által vezérelt ASARM (acidic serine aspartate-rich-MEPE-associated protein) fehérjék. A PHEX gén inaktiváló mutációi azáltal vezetnek az FGF-23 expressziójának fokozódásához, hogy megemelik az ASARM fehérjék szérumszintjét. Ez a szérumban fokozott FGF-23-szekrécióhoz vezet (1). Ezeket az utakat számos más mechanizmus is befolyásolja (1, 5–9, 14), amelyet a 2. ábra részletez.

Az XLH öröklődése

Az örökletes hypophosphataemiás rachitis hátterében több öröklődési mintázat állhat. A PHEX gén mutációi által okozott formákra az X-hez kötött domináns öröklődés jellemző. XLH-ban a PHEX gén mutációi állhatnak a családi halmozódást mutató esetek 85 és a sporadikus esetek 50 százalékának hátterében (16). Amióta 1995-ben a PHEX gén első mutációját leírták, azóta legalább további 418 mutációját azonosították, köztük missense/nonsense mutációkat és deléciókat (17).

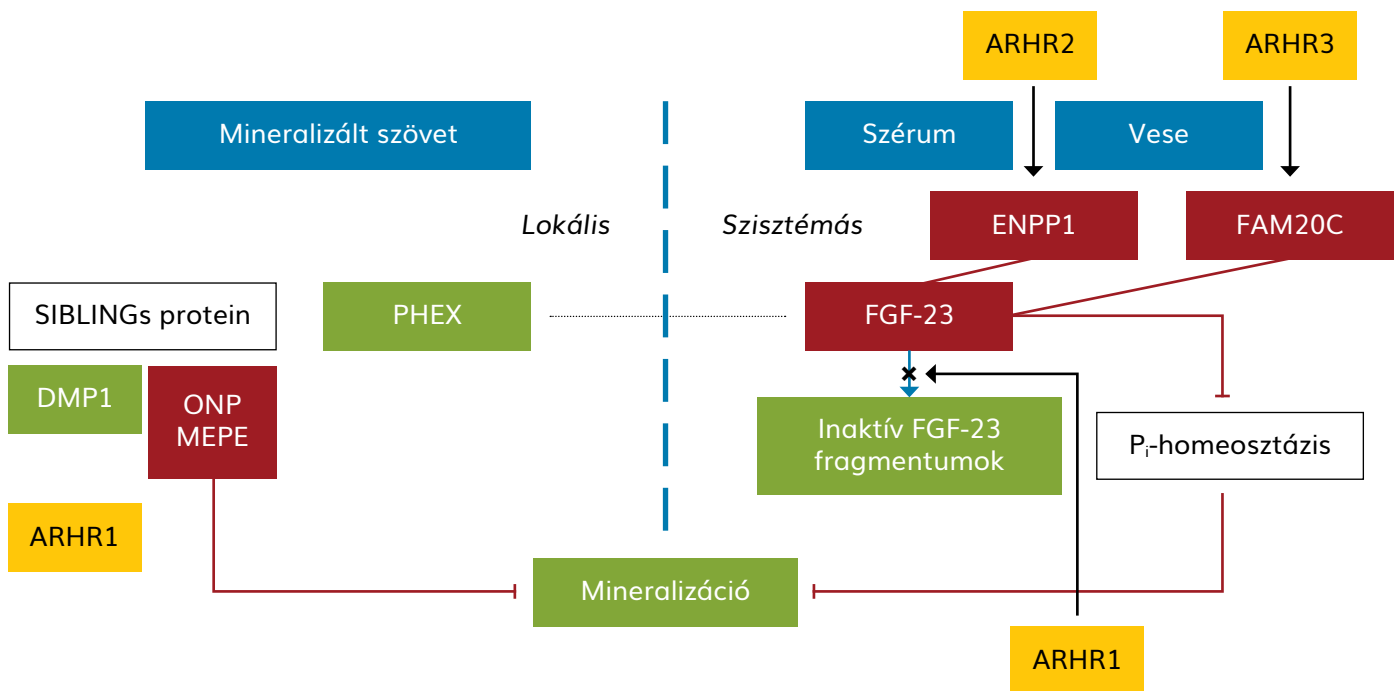
Az X-kromoszóma mellett autoszomális dominánsan és recesszíven öröklődő formák is ismertek. A 2. ábra szematikusan azt mutatja be, hogy a különböző mutációk mely pontokon befolyásolják a mineralizációs folyamatokat. Az autoszomális domináns formában (ADHR) az FGF-23 mutációja folytán létrejövő fehérje lebontása szenved zavart (5, 6). Az ARHR1-et (hypophosphataemiás rachitis, autoszomális recesszív 1) a DMP1 gén homozigóta mutációja okozza a 4p22-es kromoszómán (7). Az ARHR2 (hypophosphataemiás rachitis, autoszomális recesszív 2) kialakulásáért az ENPP1 gén mutációi a felelősek (8). Az ENPP1-deficiencia egyik manifesztációjában a hypophosphataemiás rachitis mellett már csecsemőkorban

1. ábra. A mineralizációs folyamatok befolyásoló tényezői XLH-ban



A zöld szín a mineralizációpromótereket, a piros szín a mineralizációinhibitorokat jelöli.
 FGF-23 = fibroblastnövekedési faktor-23; Pi = foszfát, PHEX = phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked.

2. ábra. Az FGF-23-expresszió és -szekréció regulációja XLH-ban és az autoszomális recesszív formák



A zöld szín a mineralizációpromótereket, a piros szín a mineralizációinhibitorokat jelöli.
 ADHR = autoszomális domináns hypophosphataemiás rachitis; ARHR = autoszomális recesszív hypophosphataemiás rachitis;
 DMP1 = dentin matrix acid phosphoprotein 1; ENPP1 = ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1;
 FAM20C = Golgi-asszociált szekrétoros útvonal kináz; FGF23 = fibroblastnövekedési faktor-23; Pi = foszfát,
 PHEX = phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked.

jellemző az artériák kalcifikációja. A gyakran magzati korban is már letalis, Raine-szindrómának is nevezett ARHR3-at pedig a FAM20C gén mutációi okozzák (9).

Korai radiológiai eltérések

A hypophosphataemia általt vezet rachitishoz, hogy gátolja a mineralizációt és a hypertrophiás chondrocyták apoptózisát

(18). XLH-ban a megváltozott mineralizációs folyamat eredményeképp rachitises laesiók jönnek létre, kehely alakú és kiszélesedett metaphysisekkel és a hosszú csöves csontok kiszélesedett és rendellenes növekedési lemezeivel (3). A gyors növekedésnek kitett területeken, mint a distalis femur, a tibia és a radius, a röntgenképen a corticalis csont gyakran megvastagodottnak látszik, és a csontfelszívódás tünetei gyakran hiányoznak. Ezek az eltérések gyakran megfigyelhetők a

costochondralis átmenetben is, ami a rachitises olvasó (bordaporcok szemmel láthatóan kidudorodnak, és gyöngyfüzérhez hasonlító alakzatot öltenek) és a Harrison-barázda (a mellkasban a VIII–IX. borda magasságában behúzódnak, ami miatt a mellkas harang alakzatot ölt) kialakulásához vezet. A térdre és/vagy csuklóra és/vagy bokára korlátozódó röntgenvizsgálat általában elegendő a rachitis diagnózisának felállításához. A csontdeformitások elsősorban az alsó végtagokat érintik (3).

Radiológiai eltérések felnőttkorban

Felnőttek esetén a radiológiai képen a kóros mineralizációs folyamat késői következményei is láthatók már. Pseudofracturák jelentkezhetnek, a gerinc, a csípő és a térd osteoarthritis lehet látható (osteophyták megjelenése az ízületek peremén vagy az ízületi porc beszűkülése) és/vagy enthesopathiák lehetnek jelen (például csontproliferáció az ízületi szalagok tapadási helyén vagy a szalagok kalcifikációja). Az osteomalaciával összefüggésbe hozható törések felnőttek körében ritkán fordulnak elő, a pseudofracturák azonban gyakran észlelt tünetek (3).

Klinikai diagnosztika

Az XLH felismerése a kórkép ritkasága és a multisisztémás tünetek megjelenése miatt sokszor nem egyszerű és a diagnózis gyakran későn születik meg, így a specifikus kezelés sem tud időben megkezdődni.

Az oki terápia bevezetésével (FGF-23-ellenes monoklonális antitest, l. később) szükségessé vált a diagnosztika és a terápia új, bizonyítékokon alapuló ajánlásainak kidolgozása. Ezt egy nemzetközi munkacsoport végezte el, az irányelvek magyar nyelven is hozzáférhetőek (3, 19, 20). Ennek alapján a diagnózis az alábbi tünetegyüttes fennállása esetén állítható fel: rachitis és/vagy osteomalacia, hypophosphataemiával és (izolált) renalis foszfátvesztéssel, ami nem társul D-vitamin- vagy kalciumhiánnyal, továbbá meglassult növekedés, aránytalan törpenövés (3, 19).

Genetikai diagnosztika

A diagnózis alapján véve klinikai, a familiaritás és a klinikai és biokémiai tünetek alapján felállítható (3).

A sporadikus (új mutáció következtében kialakuló) esetekben a végső diagnózist genetikai vizsgálattal állíthatjuk fel (PHEX-génmutáció-analízis) és meghatározható az FGF-23 szintje is. Megjegyzendő azonban, hogy a konvencionális kezelés (foszfátoldat és aktív D-vitamin, l. később) befolyásolja az FGF-23-szintet, ezért a diagnózishoz nem szükséges a szint-meghatározás.

A betegség megjelenése, súlyossági foka egy családon belül is nagyon változatos lehet, a genotípus és a fenotípus közötti összefüggés egyelőre nem evidens. Amennyiben egy családban először ismerik fel a betegséget, javasolt a családtagok genetikai szűrése, illetve részletes genetikai tanácsadás számukra.

Multiszisztémás tünetek

Gyermekkorban típusos és látványos eltérések az alsó végtagi deformitások és az ennek következtében kialakuló funkcióza-

var. Jellemző az alsó végtag varus (ez a leggyakoribb), valgus, illetve „szélfúttá” deformitása. Utóbbi igen szemléletes hasonlat arra az esetre vonatkozik, hogy az egyik végtag valgus, a másik varus állásban van (3. ábra). A járás rendellenessége jellegzetes, kacsázó (Trendelenburg-járás), illetve elhúzódik a járásfejlődés is. Mindezzel együtt meglassult a növekedés, ami a görbületekből adódó deformitáson túlmutat, a betegség aránytalan törpenövéshez vezet, a törzs hossza megtartott, a végtagok rövidebbek. Ezért az állómagasság mellett az ülőmagasság meghatározása is szükséges az antropometriai adatok rendszeres mérésekor (l. később) (3).

3. ábra. XLH-ban szenvedő gyermekek alsó végtagjairól készült felvételek. Az A képen florid rachitis jelei láthatók, amelyek a konvencionális terápia mellett regrediáltak (B kép). A C képen fokozódó deformitás („szélfúttá”) látható, amely miatt korrekciós műtét vált szükségessé. Jobb oldalon az epiphysis „túlnövekedő” oldalát átmenetileg fémlémezzel rögzítették. Emellett a röntgenfelvételeken megfigyelhetők az XLH-ban jellegzetes végtagdeformitások is: varus alsóvégtag-deformitás (A kép), „szélfúttá” (C kép), az egyik oldalon valgus, a másik oldalon varus deformitás. Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika anyagából





Fogászati kórképek alakulhatnak ki (foggyökérfertőzések, tályog, maxillofacialis cellulitis) nemcsak a felnőtteknél, hanem már kisgyermekkorban, a tejfogakon is. Ennek oka a fogzománc gyengesége, amelynek következtében caries nélkül is kialakulhatnak a fent leírt eltérések.

A betegséghez koponyadeformitások társulhatnak (craniosynostosis, dolicocephalia). Ennek jelentőségét az adja, hogy egyes esetekben koponyaűri nyomásfokozódás is kialakulhat, központi idegrendszeri nyomásfokozódással (3).

Felnőttkorban az alacsony növény mellett osteomaláciát, osteoarthritiszt látunk, csontfájdalom, pseudofracturák jellemzők, ízületi merevség, enthesopathia és periodontitis mellett. A gyermekkorban kialakuló deformitások, tengelyeltérések felnőttkorra igen súlyos mozgásszervi állapothoz vezethetnek, a mozgás közepes vagy súlyos korlátozottságával (3).

Radiológiai diagnosztika

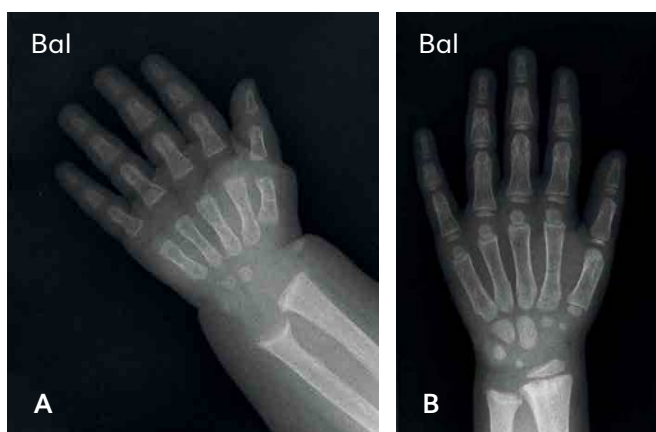
A mineralizációs zavarok következtében a rachitis és az osteomalacia súlyos radiológiai jeleit figyelhetjük meg. Ez a terápia bevezetése előtt a leglátványosabb, a konvencionális kezelés (aktív D-vitamin- és foszfátoldat, l. később) adásával a radiológiai tünetek mérsékelhetők, a mineralizáció javulhat (3. és 4. ábra), ennek radiológiai jeleivel: a radiológiailag meghatározott csontkor felzárkózása a biológiai korhoz, a növekedési porc kehelyszerű „kivájtásának” csökkenése, mineralizációs sáv megjelenése (3).

Gyermekkorban a térd és/vagy csukló és/vagy boka röntgenvizsgálata általában elegendő a rachitis diagnózisának felállításához (3. és 4. ábra). A rachitis súlyosságának meghatáro-

zásához két radiológiai pontozási módszer lehet segítségünkre, a Thacher Rickets Severity Score (RSS) és a Radiographic Global Impression of Change (RGI-C), amelyek nemcsak a rachitis mértékének meghatározásában, hanem későbbiekben a konvencionális, illetve a biológiai terápia (burosumab, l. később) hatásosságának megítélésében is segítenek (20, 21).

4. ábra. XLH-ban szenvedő gyermek kéztőfelvételei.

Az A képen florid rachitis jelei láthatók (kiszélesedett, felrostozódott, kehelyszerűen kivájt epiphysisek). A B képen konvencionális kezelés mellett a rachitis jelei regrediáltak: az epiphysisek továbbra is kiszélesedettek, de mézstartalmuk fokozódott. Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika anyagából



A konvencionális kezelés során a vese piramisokban kialakulhat nephrocalcinosis (5. ábra). Az aktív D-vitamin mellett alkalmazott per os foszfátoldat ugyanis együttesen emelkedett foszfát- és kalciumürítéshez vezethetnek a vizeletben, fokozva a nephrocalcinosis veszélyét. Ez kezdetben csak a piramisoknak a kelyhek felőli szélén jelenik meg, mivel a vese parenchymában ott a legmagasabb a kalcium-foszfát koncentráció. Ma már nem találkozunk olyan súlyos progresszív esetekkel, amelyek a vesefunkció romlásához, végső esetben veseelégtelenséghez vezetnének (22, 23). Ezért fontos a kalciumürítés ellenőrzése mellett a per os foszfát dózisének megfelelő beállítása. A nephrocalcinosis kimutatása, illetve követése a hasi ultrahangvizsgálattal történik (5. ábra) (3).

A fogászati eltérések diagnosztikája szempontjából az orthopantomogram elvégzése szükséges lehet a klinikum alapján. A fogászati ellátására a kórképben járatos szakembert kell bevonni, amivel számos felesleges fogászati beavatkozást és a beteg számára szenvedést kerülhetünk el (3).

Neurológiai tünetek esetén (fejfájás, hányás, koponyadeformitás) koponya MR-vizsgálat elvégzése javasolt, szükség esetén pedig idegsebész bevonása is.

Laboratóriumi sajátságok

A renalis foszfátvesztés következtében hypophosphataemiát látunk. Fontos, hogy a foszfátvesztés izolált, a kivizsgálás elején ki kell zárni az egyéb okból kialakuló komplex tubularis

5. ábra. Hasi ultrahangvizsgálaton látható nephrocalcinosis. Fokozott echogenitás a vese piramisáiban. Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika anyagából



funkciózavar fennállását. Utóbbira a foszfátvesztés mellett az aminoaciduria, proteinuria, bikarbonátvesztés, elektrolitok vesztése (Na, K) is jellemző, a háttérben számos etiológia állhat, egyebek mellett tubulointerstitialis nephritis, toxikus ágens hatása (nehézfémek, citosztatikumok), cystinosis stb.

Tudnunk kell, hogy a konvencionális kezelés megkezdését követően a fenti paraméterek változhatnak. A per os foszfátoldat bevitelét követően egy-két órán belül átmenetileg megemelkedik a szérumfoszfátszint. A reggeli (éhgyomori) vérértelkor azonban a szérumfoszfát továbbra is alacsony lesz.

A foszfátvesztés mértékét a Tmp/GFR hányados kiszámításával adhatjuk meg (Tmp: a foszfát maximális tubularis reabszorpciója, GFR: glomerulusfiltrációs ráta).

A TMP/GFR számítása a következő képlettel történik:

$$\text{TMP/GFR} = \text{TRP} \times \text{Sp}$$

$$\text{ahol TRP} = 1 - \left\{ \left(\frac{\text{Up}}{\text{Sp}} \right) \times \left(\frac{\text{Scr}}{\text{Ucr}} \right) \right\}$$

Rövidítések: TMP = maximális tubularis foszfátreabszorpció; GFR = glomerularis filtrációs ráta; TRP = frakcionális tubularis foszfátreabszorpció; Sp = szérumfoszfát; Up = vizeletfoszfát; Scr = szérumkreatinin; Ucr = vizeletkreatinin

A számításhoz nomogram, illetve internetes applikációk (Tmp/GFR kalkulátor) is segítségünkre lehetnek (24). Mind a szérumfoszfát, mind a TMP/GFR értéke életkorfüggő, az értékelést a terápia követésével foglalkozó részben tárgyaljuk.

A rachitis aktivitási jeleként magas az alkalikus foszfát szintje. Emellett az FGF-23 szérumszintje is emelkedett, de súlyos hypophosphatemia esetén az FGF-23-szint akár normális is lehet. Az FGF-23 azonban speciális vizsgálat, a kivizsgálásnak a második lépcsőjéhez tartozik.

Az emelkedett FGF-23-szint miatt az 1,25(OH)₂-D-vitamin-szintézis csökkent (szintje így paradox módon normális, mivel a hypophosphatemia következtében emelkedettnek kellene lennie), azonban az aktív D-vitamin-szint mérése sem a mindennapi rutin része.

A szérumkalciumszint általában normáltartományban van, míg a vizeletkalcium-szint (kezeletlen betegekben) alacsony

lesz, amennyiben emelkedett, az az aktív D-vitamin túladagolásának egyik tünete. Ennek következménye lehet a vese ultrahangképén nephrocalcinosis megjelenése (3).

A parathormon meghatározása differenciáldiagnosztika szempontjából lehet fontos, amely kezeletlen XLH esetén normáltartományban lesz, a konvencionális foszfátkezelés következtében azonban megemelkedhet. Az aktív D-vitamin adásának egyik célja a PTH-termelődés visszaszorítása. A PTH-meghatározás ezért a konvencionális terápia megfelelő beállításának követésére is szolgál. Emelkedett PTH esetén vagy a foszfátpótlást kell csökkenteni, vagy az aktív D-vitamin dózist kell emelni, annak függvényében, hogy hogyan alakulnak a rachitises radiológiai jelek, a kalciumürítés a vizeletben. Kalcitrioltúladagolás egyik következménye a kalciumürítés fokozódása a vizeletben (3).

Az XLH értékelése

A fent említett tünetek, eltérések alapján tudjuk értékelni és nyomon követni a betegséget, illetve szövődményeit.

A meglassult növekedés mértékét növekedési görbe vezetésével pontosan meg tudjuk határozni, emellett rögzítenünk kell az intercondylaris és intramalleolaris távolságokat (ICD, IMD). Az XLH csontokra és izomműködésre kifejtett hatását a hatperces járástesztel (6MWT) számszerűsíthetjük ötévesnél idősebb gyermekek esetén (25). Csecsemők és kisgyermekek fejkörfogatót is minden találkozás alkalmával rögzítenünk kell, ha szükséges, ez alapján neurológiai vizsgálatok elvégzése javasolt. Elengedhetetlen a halláskárosodás kizárása is (craniosynostosisok következménye lehet). A lehetséges fogászati eltérések felismerése céljából részletes fogászati kivizsgálás és szükség esetén kontroll indokolt.

Laboratóriumi vizsgálatokban a vér és a vizelet kalcium-, foszfát- és kreatininszintjét ellenőrizzük, emellett a 25(OH)-D-vitamin- és 1,25(OH)₂-D-vitamin-, PTH-, ALP- és FGF-23-szint meghatározása szükséges. Továbbiakban a már fentebb említett képalkotó vizsgálatokat végezzük el (csukló és/vagy térd és/vagy boka röntgenvizsgálata, orthopantomogram, koponya-MR, veseultrahang).

A klinikai gyakorlatban – konvencionális terápia esetében – a biokémiai paramétereket (Ca, P, ALP, vizeletkalcium-ürítés) háromhavonta, a rachitises jeleket és a vesék ultrahangképét fél évente ellenőrizzük (26).

Igen fontos a szoros együttműködés a gyermekortopédiai központtal, hogy az esetlegesen fokozódó görbületeket időben felismerjük és szükség esetén kezeljük. Az ortopédiai beavatkozás azonban akkor lehet csak sikeres, ha a csontanyagcsere állapotát javítottuk (konvencionális terápia) vagy a jelenleg elérhető oki kezeléssel remisszióba hoztuk. Kezeletlen betegekben a deformitások tovább fokozódhatnak, a csontok műtét utáni gyógyulási hajlama pedig rossz (3).

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy betegeink gondozásához multidiszciplináris csapat szükséges.

Konvencionális kezelés

Az XLH terápiaja összetett, a csontanyagcsere-javítás mellett ortopédiai, fogászati, szükség esetén idegsebészeti ellátást igényel, felnőttkorban pedig reumatológiai rehabilitáció is szükséges.

Közleményünkben a gyógyszeres kezelés lehetőségeit szeretnénk részletesen bemutatni, az ortopédiai, fogászati és idegsebészeti ellátás részletezése meghaladja a dolgozat kereteit.

Az XLH konvencionális gyógyszeres kezelése per os foszfátpótlásból és párhuzamosan alkalmazott D-vitaminból áll (26). Az aktív D-vitamin alkalmazása előtti időszakban napi 30-50 ezer egység hagyományos D-vitamint (kolekalciferol) alkalmaztak, ennek azonban az volt a hátránya, hogy túladagolás esetén tartós D-vitamin-toxicitás alakult ki, amit a D-vitamin zsíroldékonysága és lerakódása a zsírszövetben magyarázott. Az aktív (vízoldékony) D-vitamin-készítmények (kalcitriol, illetve kalcidiol) nem raktározódnak, fél életidejük rövid, ezért a kezelés jobban irányítható. Ugyanakkor igen hatásosan fokozzák a kalcium felszívódását, ezért a nephrocalcinosis kialakulásának veszélye továbbra is fennáll.

Az orális foszfátpótlást azért kell aktív D-vitaminnal együtt adni, hogy a paradox módon alacsony aktív D-vitamin szintjét emeljük, ezáltal fokozzuk a kalcium- és foszfátfelszívódást a bélből. Emellett az önmagában alkalmazott per foszfát másodlagos hyperparathyreoidismus kialakulásához vezethet, amit aktív D-vitamin adásával gátolhatunk meg. A dózisok az életkor és a kórállapot súlyossága szerint változnak. A kezelés célja a rachitis gyógyítása, amelyet az ALP szintjének normalizálásával, valamint a radiológiai jelek javulásával követhetünk nyomon (26).

Foszfátpótláskor kezdő adagként napi 20–60 mg/ttkg (napi 0,720 mmol/kg) elemi foszfor bevitelt ajánlott, amit fokozatosan emelhetünk, de az összdózis ne haladja meg a 80-100 mg/kg-ot. A szérumban mért foszfátszint az orális bevételt követően gyorsan növekszik, de 1,5-2 órán belül visszatér a kiindulási értékre, ezért az adagot célszerű napi négy-hat részre elosztani. Az adagolást azért az elemifoszfor-tartalomra kell kiszámítani, mivel a rendelkezésre álló foszfátsók foszfortartalma között jelentős különbségek vannak. A foszfátot nem szabad magas kalciumtartalmú ételekkel (például tejjel) egy időben adni, mivel a bélrendszerben kicsapódva csökken a felszívódás (26).

Az orális foszfátpótlás mellett aktív D-vitamint (kalcitriolt vagy alfadiolt) adunk a kalcitriolhiány ellensúlyozására. Az alfa-kalcidiol dózisa a kalcitriol mintegy kétszerese. Lebomlása valamivel lassabb a kalcitrioléénál. Az optimális dózis betegenként változik. A kalcitriol kezdő dózisa 20–30 ng/ttkg, egyéves kor felett a kezelés a tapasztalat szerint megkezdhető 0,25-0,5 mg kalcitriollal (26). Az igény általában magasabb a korai gyermekkorban és a pubertáskorban (ezek növekedési fázisok), a dózist az ALP és a PTH szérumban mért szintje, valamint a vizelettel történő kalciumkiválasztás alapján kell beállítani. A nagy dózisu aktív D-vitamin hypercalciuria és nephrocalcinosis fokozott kockázatával jár (3). Egyetlen, esténként bevett adag segíthet megakadályozni a kalciumnak az étkezést követő túlzott felszívódását, ezáltal megakadályozhatja a hypercalciuriát is.

A konvencionális kezelés elősegíti a növekedést, fokozatosan korrigálhatja a láb deformitásait, csökkentheti a fájdalmat, és javítja a fogak állapotát, azonban az esetek többségében az elért eredmény csak részleges, emellett a törzs és a végtagok növekedése közötti aránytalanság is megmarad (3. és 4. ábra). A korán megkezdett kezelés a prognózist javíthatja (3).

Korábban történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy rekombináns növekedési hormonnal javítható-e a betegek végső testmagassága. Bár egyes esetekben pozitív eredmény-

ről számoltak be, átmenetileg megemelkedett a szérumfoszfátszint, és gyorsult a növekedési sebesség, a végtag/törzs aránytalanság nem változott, emellett, amennyiben a konvencionális kezelés nem volt optimális, a görbületek fokozódhattak. A növekedéshormon-kezelést XLH-ban ma nem tarjuk indokoltnak (27–29).

Az XLH egész életre szóló betegség, nem ér véget a gyermekkorral. A gyermekkorból kinövő betegek gondozása jelenleg intézményi szinten nem megoldott. Felőttekben osteomalacia, enthesopathia, súlyos, korai arthrosis, az előrement csontműtétek következményei vezetnek gyakran súlyos mozgáskorlátozottsághoz, a fogak korai elvesztése, idegrendszeri nyomástünetek, halláskárosodás rontják az életminőséget. Felőttekben is javasolt az aktív D-vitamin-kezelés folytatása.

Oki kezelés

A PHEX gén felfedezése, majd az XLH kórélettani alapjának felfedezése, az FGF-23 szerepének tisztázása kijelölte a kór folyamat befolyásolására alkalmas terápiás célpontokat. Ezek közül az FGF-23 ellen kifejlesztett monoklonális antitest terápia bizonyult a gyakorlatban is sikeresnek. 2018 februárjában az Európai Gyógyszerügynökség jóváhagyta az XLH-nak FGF-23-ellenes monoklonális antitesttel (burosumab) történő kezelést az egy év feletti gyermekekben és felőttekben. A terápia lényege, hogy a betegséget okozó magas FGF-23 hatását a monoklonális ellenanyag felfüggeszti (30).

Az eddigi bonyolult adagolású, kellemetlen mellékhatásokkal járó és sokszor csak részeredményeket felmutatni tudó konvencionális kezelésben részesülő betegek számára lehetőség nyílt egy egyszerűsített, emellett jó eredményekkel, kevés mellékhatással járó gyógyszer alkalmazására (31).

Az adagolást a monoklonális antitest eliminációja határozza meg, amelyet empirikusan, klinikai vizsgálatokban állapítottak meg. Az eddigi két klinikai vizsgálat, amely összesen 65, 1–12 éves korú gyermekben követte a gyógyszer rövid-közép távú (12–16 hó) hatását, nemcsak a mérhető éhomi szérumfoszfát, TmP/GFR, valamint a radiológiai (RSS) eredményeket javította, hanem a betegek életminőségében is jelentős változást okozott (csontfájdalom csökkenése, fizikai teljesítmény növekedése) (4, 32). A megfelelő hatás elérésére a burosumabot 1–18 éves betegekben kéthetente szükséges subcutan adagolni. Felőtteken végzett vizsgálatok alapján – fenntartó kezelésre – 18 éves kor felett az ajánlott dózisintervallum négy hét (31).

A terápiás eredményesség szemponjából fontos, hogy a kezelést minél előbb, a csontdeformitások kialakulása előtt megkezdjük. Bár a csontanyagcsere normalizálódik a kezelés során, a súlyos, akár mozgáskorlátozottságot is okozó csonteltérések teljes regressziója nem várható a későn elindított kezeléstől, ezért azok megelőzése a későbbi prognózist is jelentősen javíthatja (33).

Az XLH komplex, számos élettani funkciót és szervrendszert primeren vagy másodlagosan (I. ízületek túlterheltsége) befolyásoló betegség. A rövid-közép távú hatások mellett még nem tisztázott, hogy a korán megkezdett burosumabkezelés mennyire befolyásolhatja a betegség többi manifesztációját (aránytalan növekedés, végső testmagasság, koponya, fogak, izomerő, ízületek elváltozásai). Ezekre a kérdésekre a hosszú távú követéses vizsgálatok fognak majd választ adni.

A biológiai terápia gyakorlati szempontjai

Klinikánkon jelenleg 12, 18 év alatti, XLH-ban szenvedő beteg gondozunk. A 12 gyermekből összesen hat betegünk részesül burosumabkezelésben, mivel először az 1–14 év közötti gondozott betegeink kezelésére nyílt lehetőségünk.

A gyógyszer igényléséhez az 1. táblázatban látható adatokra van szükség. Emellett az engedélyezéshez XLH diagnózisának genetikai megerősítése is szükséges.

A gyógyszeres kezelés megkezdésétől számított 6. és 12. hónapban szigorú kritériumoknak kell megfelelni, hogy a burosumabkezelést folytathassuk, amely kritériumokat a 2. táblázat mutatja be.

A gyógyszeres kezelés elkezdését követő titrálási időszak során az elsődleges vizsgálandó paraméter a szérumszén-dioxid szintje. Az első hónapban kéthetente, majd a második-harmadik hónap alatt négyhetente szükséges a szérumszén-dioxid szint ellenőrzése. Mivel a burosumab csúcskoncentrációja 7-11 nappal a gyógyszer beadása után várható, célszerű a titrálási időszakban ebben az időintervallumban levett szén-dioxid szintet alapul venni. A gyógyszer kitérítése után háromhavonta szükséges a gyógyszer beadása előtti éhgyomri szén-dioxid értéket ellenőrizni (3).

A célszén-dioxid érték az életkori normálérték alsó határa. A szérumszén-dioxid referenciatartománya életkorfüggő. A 3. táblázat a klinikánkon alkalmazott referenciaértékeket mutatja (34).

1. táblázat. Bursumabterápia előtt szükséges vizsgálatok

Labor	Vizelet	Radiológia	Antropometria/életminőség
Éhomi szérumszén-dioxid	foszfát	RSS	testmagasság
TmP/GFR	kalcium		hatperces járásteszt
Szérumkreatinin			
Szérumkalcium			
PTH			

TmP/GFR = maximális tubularis foszfátvisszaszívás/glomerularis filtrációs ráta;
PTH = mellékpajzsmirigy-hormon; RSS = rickets severity score

2. táblázat. Bursumabkezelés folytatásához szükséges kritériumok 6 és 12 hónap kezelés után

Paraméter	6 hó	12 hó
Szérumszén-dioxid	>30%-os ↑ vagy normál-alsó szint elérése	
TmP/GFR	>30%-os ↑ vagy >0,8 mmol/l	
RSS		>0,5 pontos javulás
ALP		>18%-os ↓
6MWT (≥5 éves kor fölött)*		>10%-os ↑
Növekedés (≥5 éves kor fölött)**		növekedési ütem >0 SD vagy magasság >-2 SD

*Azokban, akiknél a kezdeti járásteszt a normálpopuláció legalább 80%-os teljesítményét nem éri el.

**Azon betegeknél, akiknek a terápia kezdete előtt a magassága <-2 SD.

TmP/GFR = maximális tubularis foszfátvisszaszívás/glomerularis filtrációs ráta; RSS = rickets severity score;
ALP = alkalikus foszfátáz; 6MWT = 6 perces járás próba

3. táblázat. Az életkor-specifikus szérumszén-dioxid-referenciatartományok (34)

Életkor	Szérumszén-dioxid (mmol/l)
0–5 nap	1,55–2,65
1–3 év	1,25–2,1
4–11 év	1,2–1,8
12–15 év	0,95–1,75
>15 év	0,9–1,5

A gyógyszer kezdő dózisát gyermekekben a testsúlyhoz kell igazítani. A kezdő dózis 0,4 mg/kg, kéthetenként adagolva. A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt egy héttel a konvencionális terápiát (kalcitriol, foszfátoldat) le kell állítani. A kezelés alatt a reguláris, 25-OH-D-vitamin adható. Javasolt egy terápia megkezdése előtti éhgyomri laborvizsgálat (szén-dioxid szint), amit nem befolyásol a konvencionális terápia (3).

Amennyiben dózismódosításra van szükség, 0,2 mg/kg-mal lehet emelni a mennyiséget, de a 2 mg/kg-ot vagy 90 mg/nap összdózist ne lépjük túl! A burosumab kiserelése 10-20-30 mg-os ampullákban történik, amelyek térfogata egységesen 1 ml. Tehát 40 mg elérésekor két injekciót kell adni, amely egy óvodás, kisiskolás korú, erősen tiltakozó gyermeknél kihívás, odafigyelést igényel.

Az irodalmi adatok alapján az esetek többségében dózisemelésre van szükség. Amennyiben az életkorinál magasabb szérumszén-dioxid szintet tapasztalunk, a kezelést fel kell függeszteni. A szén-dioxid szint normalizálódása után az előző dózis felével folytatjuk a terápiát (3).

A szérumszén-dioxid mellett háromhavonta javasolt a TmP/GFR, a vizelet Ca-, ALP-, a szérumszén-dioxid szintjének ellenőrzése, hártható a 25-OH-D-vitamin, PTH követése. Nephrocalcinosis követése 0,5-1 évente, a látott kép alapján javasolt.

A burosumabterápia néhány éve áll csak rendelkezésre. Ez idő alatt összegyűlt tapasztalatok szerint a korán megkezdett kezeléssel lehet a legjobb hosszú távú eredményeket elérni. Az

idősebb, számos deformitással rendelkező, csont- és fogászati beavatkozásokon átesett betegek esetében is fontos azonban a csontok anyagcseréjének helyreállítása, ami a későbbi/további műtéti beavatkozások sikerének is záloga lehet, biztosítva a megfelelő csontgyógyulást (30).

A csontanyagcsere javítása/helyreállítása előtt mind gyermekekben, mind felnőttekben ellenjavalt a csontkorrekciós kezelések elvégzése. Ez korábban a megfelelő konvencionális terápiát jelenthette csak, ma pedig gyermekekben mindenképpen a megfelelő oki (burosumab) előkezelés szükséges (33).

Összefoglalás

Az XLH krónikus, súlyos csontanyagcsere-betegség, amelyet számos egyéb, az életminőséget negatívan befolyásoló szövődemény kísér. Oka egy, a csontok által termelt foszfátürítő hormon szintjének a szabályozás zavarából eredő megemelkedése. A korábbi szűkös és csak részben hatásos terápiás lehetőségek mára kiegészültek egy olyan biológiai terápiával, amely a csontanyagcsere helyreállításával lényegesen megváltoztathatja a betegség prognózisát.

Tekintve a gondozás összetettségét és azt, hogy a már kialakult szövődemények speciális szakorvosi-szakértői háttérrel igényelnek, e ritka kórképben szenvedő betegek gondozása megfelelő, erre felkészült centrumokban, az aktuális irányelveknek megfelelően kell történnie.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján a Radiológiai Osztály dolgozóinak, hogy az XLH-s betegek radiológiai képi anyagát összeállították és rendelkezésünkre bocsátották.

Irodalom

1. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8>
2. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009;160:491-7. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0818>
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-55. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
4. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987-1998. PMID: 29791829. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714641>
5. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.
6. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179-82. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8795>
7. Samadfam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, et al. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology* 2009;150:4835-45. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0472>
8. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, et al. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 2010;86:267-72. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.006>
9. Wang X, Wang S, Li C, et al. Inactivation of a novel FGF23 regulator, FAM20C, leads to hypophosphatemic rickets in mice. *PLoS Genet* 2012;8:e1002708. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002708>
10. Fukumoto S. FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment. *J Mol Endocrinol* 2021;66:R57-R65. PMID: 33295878. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0089>
11. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007;40:1565-73. PMID: 17350357. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.017>
12. Olauson H, Lindberg K, Amin R, et al. Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet* 2013;9:e1003975. PMID: 24348262. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003975>
13. Sitar D, Razzaque MS, St-Arnaud R, et al. Defective ablation of vitamin D activation pathway reverses biochemical and skeletal anomalies in Fgf-23-null animals. *Am J Pathol* 2006;169:2161-70. PMID: 17148678. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060329>
14. Coyac BR, Hoac B, Chafey P, et al. Defective Mineralization in X-Linked Hypophosphatemia Dental Pulp Cell Cultures. *J Dent Res* 2018;97:184-91. PMID: 28880715. <https://doi.org/10.1177/0022034517728497>
15. Samadfam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, et al. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology* 2009;150:4835-45. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0472>
16. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet* 2011;12:116. PMID: 21902834. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-116>
17. Cavaco D, Amaro P, Simões-Pereira J, et al. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Report of a Novel PHEX Mutation and Cinacalcet as Adjuvant Therapy in the Mineral Metabolism Control. *Mod Rheumatol Case Rep* 2021;rxab031. PMID: 34561702. <https://doi.org/10.1093/mrcr/rxab031>
18. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9637-42. PMID: 15976027. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502249102>
19. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Klinikai gyakorlati ajánlások az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia diagnosztizálására és kezelésére – konszenzus nyilatkozat. *Gyermekgyógyászat* 2021;72:2-31.
20. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* 2019;122:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.02.010>
21. Lim R, Shailam R, Hulett R, et al. Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH). *Bone* 2021;146:115964. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115964>
22. Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, et al. X linked hypophosphataemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 1990;65:1125-8. <https://doi.org/10.1136/adc.65.10.1125>
23. Reusz GS, et al. Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated hypophosphataemic rickets. *Lancet* 1990;335:1240-3. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91304-S](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91304-S)
24. Bijvoet OL. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clin Sci* 1969;37:23-36.
25. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther* 2011;23:32-40. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182095e44>
26. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2015;30:394. <https://doi.org/10.1002/jbmr.340>
27. Reusz GS, Miltényi G, Stubnya G, et al. X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1997;11:573-7. <https://doi.org/10.1007/s004670050340>
28. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1997;100:879-84. <https://doi.org/10.1542/peds.100.5.879>
29. Smith S, Remington T. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10:CD004447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004447.pub3>
30. Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep* 2021;19:271-7. <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00669-9>
31. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:2416-27. Erratum in: *Lancet* 2019;394:120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)
32. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:189-99. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30338-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30338-3)
33. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc* 2019;3:1321-34. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00365>
34. Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem* 1988;34:1625-8. <https://doi.org/10.1093/clinchem/34.8.1625>

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A fehéreköpeny- és a maszkírozott hypertonia jelentősége az újabb adatok tükrében

ALFÖLDI Sándor

Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ

ÖSSZEFOGLALÁS – A fehéreköpeny-hypertonia heterogén klinikai entitás, amelyben alacsonyabb és magasabb cardiovascularis kockázatú betegek egyaránt előfordulnak. Prognózisa szerint relatíve jóindulatú, amennyiben nem társul egyéb cardiovascularis kockázati tényezővel. A vizsgálatok szerint azonban jelentősen növeli az új keletű hypertonia és diabetes kockázatát. A cardiovascularis események kockázata, az újabb vizsgálatok szerint, meghaladja a valódi normotenziósokét. Ezért fehéreköpeny-hypertonia esetén különösen fontos a megfelelő cardiovascularis rizikóbecslés, és ennek függvényében dönthető el a terápia és követés gyakorisága. Ezzel szemben a maszkírozott hypertonia bizonyítottan nem benignus fenotípus, ezért a rendszeres, rendelőn kívüli vérnyomásméréssel történő szűrés és a gyógyszeres antihipertenzív kezelése indokolt.

Kulcsszavak: fehéreköpeny-hypertonia, maszkírozott hypertonia, fehér köpeny kontrollálatlan hypertonia, maszkírozottan kontrollálatlan hypertonia

The importance of white-coat and masked hypertension: novelties

Alföldi S.

Summary – White-coat hypertension is a heterogenous clinical entity includes patients with lower and higher cardiovascular risk. It has a relative benign prognosis if it is not associated with other cardiovascular risk factors. It can increase, however, significantly the risk of new onset sustained hypertension and diabetes. The risk of cardiovascular events is unequivocally higher than that of normotensive patients, according to recent studies. Therefore, the proper evaluation of cardiovascular risk has utmost importance in white-coat hypertensive patients to determine the adequate treatment and follow-up. Masked hypertension, in the other hand, is not a benign phenotype, therefore regular screening with out-of office blood pressure measurements and pharmacological blood pressure lowering therapy is mandatory.

Keywords: white-coat hypertension, masked hypertension, white-coat uncontrolled hypertension, masked uncontrolled hypertension

A rendelőn kívüli vérnyomásmérési módszerek (ambuláns és otthoni vérnyomás-monitorozás – ABPM és HBPM) különböző hypertonia-fenotípusok felismeréséhez vezettek. Ezek kezeletlen hypertoniások esetén a következők:

- fehéreköpeny-hypertonia, amikor a vérnyomás csak a rendelői mérések során magas és normális a rendelőn kívül;
- maszkírozott hypertonia, amikor a vérnyomás normális a rendelői mérések során, de emelkedett a rendelőn kívül;
- valódi hypertonia, amikor a vérnyomás emelkedett mind a rendelőben, mind azon kívül (1. ábra).

Kezelt hypertoniásokban ezeknek rendre az alábbi fenotípusok felelnek meg:

- fehér köpeny kontrollálatlan hypertonia,
- maszkírozottan kontrollálatlan hypertonia,
- valódi kontrollálatlan hypertonia (2. ábra).

Levelezési cím:

Dr. Alföldi Sándor,
Dél-budai Centrumkórház,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.011>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):87-90.

Fehéreköpeny-hypertonia

A fehéreköpeny-hypertonia (FKH) vagy izolált klinikai hypertonia kezeletlen hypertoniásokra vonatkozó fenotípus, kezelt hypertonia esetén fehéreköpeny-effektusról vagy fehér köpeny kontrollálatlan hypertoniáról beszélünk.

Definíószerűen FKH esetén a rendelői vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm és a HBPM, illetve ABPM nappali átlaga $< 135/85$ Hgmm (3. ábra). Az európai ajánlás szerint a diagnózis megszületése után évente indokolt a rendelőn kívüli vérnyomásméréssel történő követés a valódi hypertonia kialakulásának felismerése érdekében (1).

A *diagnózis* felállítása tekintetében a HBPM nagyon specifikus, de kevésbé szenzitív, tekintettel a munkaidőre vagy az éjszakára korlátozódó hypertonia kizárására és ezáltal a diagnózis biztos felállításához az ABPM szükséges.

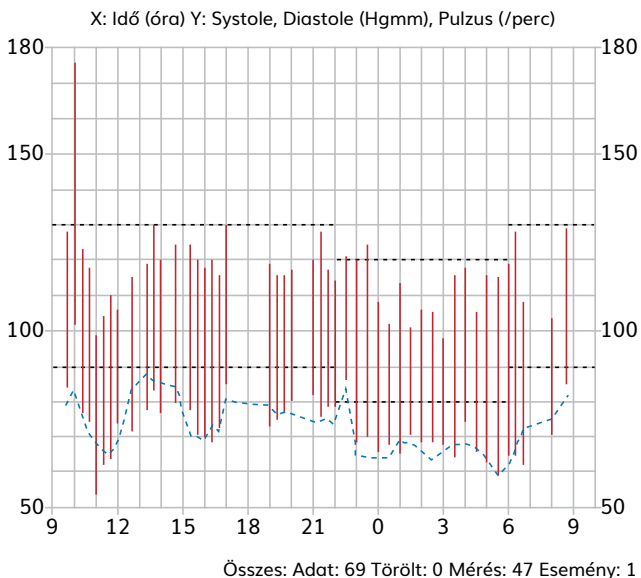
1. ábra. Hypertonia-fenotípusok kezeletlen hypertonia esetén

Rendelői vérnyomás	$\geq 140/90$ Hgmm	Valódi hypertonia	Fehérköpeny-hypertonia
	$< 140/90$ Hgmm	Maszkírozott hypertonia	Valódi normotonia
HBPM/ABPM		$\geq 135/85$ Hgmm HBPM és/vagy nappali ABPM $\geq 130/80$ Hgmm 24 h ABPM	$< 135/85$ Hgmm HBPM és/vagy nappali ABPM $< 130/80$ Hgmm 24 h ABPM

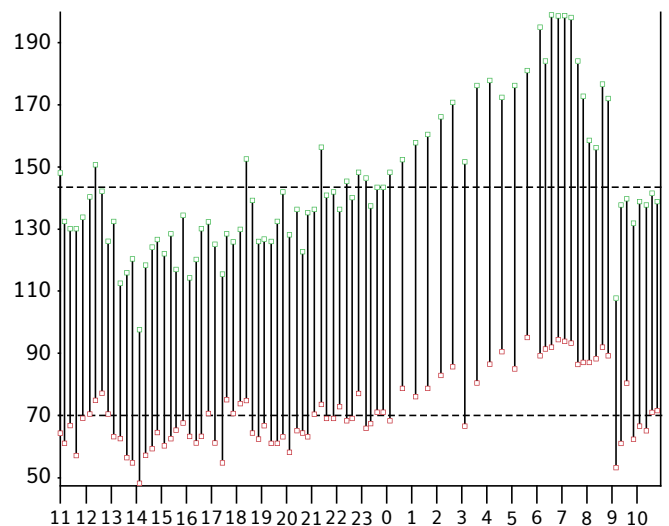
2. ábra. Hypertonia-fenotípusok kezelt hypertonia esetén

Rendelői vérnyomás	$\geq 140/90$ Hgmm	Valódi kontrollálatlan hypertonia	Fehér köpeny kontrollálatlan hypertonia
	$< 140/90$ Hgmm	Maszkírozott kontrollálatlan hypertonia	Valódi kontrollált normotonia
HBPM/ABPM		$\geq 135/85$ Hgmm HBPM és/vagy nappali ABPM $\geq 130/80$ Hgmm 24 h ABPM	$< 135/85$ Hgmm HBPM és/vagy nappali ABPM $< 130/80$ Hgmm 24 h ABPM

3. ábra. Fehérköpeny-hypertonia



4. ábra. Maszkírozott hypertonia



Prevalenciája: A hypertóniás populáció 30-40%-a, attól függően, hogy milyen életkorú és súlyosságú hypertóniás betegeket tanulmányoztak, de még látszólag terápiareszistens hypertonia esetén is előfordul (2–4). Gyakoribb nőkben, időskorban, frissen felfedezett hypertóniásokban, terhességben és hypertonia mediálta szervkárosodások hiányában. Fontos megfigyelés azonban, hogy a cardiovascularis rizikófaktorok

(hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, obesitas, dysglykaemia) halmozódása gyakoribb FKH esetén (5).

Annak ellenére, hogy ezt a fenotípust az elmúlt 30 évben kiterjedten tanulmányozták, nincs konszenzus prognosztikai jelentőségéről és optimális kezelésével kapcsolatban.

Az FKH **prognosztikai jelentősége:** A legelfogadottabb álláspont szerint relatíve benignus fenotípus, amennyiben nem

társul egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel. Noha definíciószerűen a rendelőn kívüli vérnyomás-monitorozás normális vérnyomásértékeket mutat, de ezek néhány Hgmm-rel magasabbak, mint valódi normotenzio esetén. Még azokban a vizsgálatokban is, ahol a cardiovascularis események kockázata nem tért el szignifikánsan, az új keletű valódi hypertonia és 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata jelentősen nagyobb volt (RR: 2,51) több mint 10 éves követési idő esetén (6, 7). A hypertonia mediálta szervkárosodások (balkamra-hypertrophia, carotisatherosclerosis, microalbuminuria, fokozott pulzushullám-terjedési sebesség) kockázata FKH esetén intermedier volt a valódi normotenzio és a valódi hypertonia között (5). A cardiovascularis események (stroke, akut coronariaszindróma) és az összhalálozás kockázata a korábbi negatív tanulmányokhoz képest az elmúlt 15 év adatai egyértelműen azt mutatják, hogy a kezeletlen FKH cardiovascularis kockázata meghaladja a valódi normotenzívékét, ha nem is éri el a valódi hypertonia kockázatát (8–11). Egy nagy metaanalízis szerint több mint 50 000 kezeletlen személyben a cardiovascularis események és mortalitás kockázata 38, illetve 20%-kal volt magasabb FKH esetén (12). A PAMELA prospektív kohorsz tanulmány szerint az FKH-k között gyakoribb volt a nondipping és a fokozott 24 órás szisztolés vérnyomás-variabilitás, amelyek a fokozott cardiovascularis kockázat független rizikófaktorai (11). Az IDACO adatbázis és egy újabb metaanalízis szerint a cardiovascularis események fokozott kockázata főként idős és egyéb kockázati tényezőkkel rendelkező betegek FKH-jában volt észlelhető és nem igazolódott a kezelt fehér köpeny kontrollálatlan hypertoniásokban (WUCH) (12, 13), azonban ezt az adatot óvatosan kell kezelni, mivel ismeretes, hogy a WUCH reprodukálhatósága rendkívül alacsony négyéves követés esetén (14). A nagy metaanalízisek szerint azonban a cardiovascularis események és mortalitás kockázata a <55 éves korosztályban is magasabb volt FKH esetén (12).

Az FKH *terápiáját* illetően abban egyetértés van, hogy a fokozott metabolikus és új keletű valódi hypertonia kockázata miatt az FKH-sok szorosabb, rendszeres HBPM-mel és/vagy ABPM-mel történő követést, valamint nem farmakológiai kezelést igényelnek minden esetben (15). Gyógyszeres antihipertenzív kezelésre vonatkozóan jelenleg hiányoznak a szükséges evidenciák. Az eddigi adatok alapján az antihipertenzív gyógyszeres kezelés hatékonyan csökkenti a rendelői vérnyomást, de az ambuláns vérnyomást csak akkor mérsékli, ha az a magas-normális sávban van (16).

A jelenlegi ajánlások szerint FKH esetén gyógyszeres antihipertenzív kezelés nagy vagy nagyon nagy cardiovascularis kockázat vagy hypertonia mediálta szervkárosodások jelenléte esetén ajánlott (15, 16).

Maszkírozott hypertonia

A maszkírozott hypertonia (MH) kezeletlen hypertoniásoknál előforduló fenotípus, amikor a vérnyomás normális a rendelői mérések során, de emelkedett a rendelőn kívül. Kezelt hypertoniásokban az ennek megfelelő kategória a maszkírozottan kontrollálatlan hypertonia. Az MH további altípusokra osztható: nappali vagy éjszakai formája ismert (4. ábra).

Az MH *diagnózisának* aranystandardja az ABPM vizsgálat (1). Ennek ellenére a nemzetközi irányelvek mind a HBPM-et,

mind az ABPM-et javasolják szűrővizsgálatként (15), noha a HBPM-mel az esetek több mint 25%-ában nem ismerhető fel az MH, ezért a HBPM inkább kiegészítő vizsgálatnak ajánlható a követés során. A magas-normális rendelői vérnyomású páciensek közül elsősorban az egyéb cardiovascularis rizikófaktorok (férfi nem, 40 év feletti életkor, fokozott alkoholfogyasztás, dohányzás, obesitas), hypertonia mediálta szervkárosodások vagy cardiovascularis és renalis társbetegségek (obstruktív alvási apnoe, diabetes, krónikus vesebetegség) esetén ajánlott a szűrés.

Az MH prevalenciája némileg alacsonyabb, mint az FKH-é: 9-17%, de 30%-ot is elér a magas-normális rendelői vérnyomású betegekben, és hasonlóan magas obstruktív alvási apnoe (OSAS) (30%), diabetes (13-67%) és krónikus vesebetegség (7-33%) esetén (17). A maszkírozottan kontrollálatlan hypertonia prevalenciája egy nagy spanyol ABPM-regiszter szerint meghaladja a 30%-ot és még az optimálisan kontrollált rendelői vérnyomásúak között (<120/80 Hgmm) is nemritkán előfordulhat (15%) (18).

Az MH reprodukálhatósága három hónapos követés esetén mindössze 47% volt és hosszabb távú követés esetén gyakran valódi hypertoniává alakul (19).

Az MH *prognózisa* a vizsgálatok szerint a szervkárosodások, valamint a cardiovascularis betegségek és mortalitása tekintetében megközelíti a valódi hypertoniások kockázatát. Továbbá, a kezelt hypertoniások maszkírozottan kontrollálatlan hypertoniája esetén a hypertonia mediálta szervkárosodások regressziója elmarad, hasonlóan a valódi kontrollálatlan hypertoniásokhoz, és a cardiovascularis események és mortalitás kockázata szignifikánsan magasabb, mint a valódi kontrollált hypertoniásoké (20). MH esetén az új keletű valódi hypertonia kockázata egy 10 éves követésű vizsgálat szerint 1,78 volt a valódi normotenzív egyénekhez képest (6). Az Ohasama prospektív kohorszvizsgálat szerint a cardiovascularis események közül a stroke morbiditásának és mortalitásának kockázata (HR=2,05) megegyezett a valódi hypertoniásokéval (8). Továbbá a J-HOP vizsgálatban a kezelt és maszkírozottan kontrollálatlan hypertoniások stroke-kockázata még ennél is magasabb volt a valódi kontrollált hypertoniásokéhoz képest (HR=2,77) (21). Ennek hátterében a valódi kontrollálatlan hypertoniához képest későbbi felismerés is szerepet játszhat. MH esetén a cardiovascularis betegségek kockázata egy friss metaanalízis szerint 10 éves követés során mind a szívinfarktusz, mind a szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében szignifikánsan nagyobb volt, mint a valódi normotenzívekben, de némiképp kisebb volt a valódi hypertoniásokénál, míg a cardiovascularis mortalitás megegyezett azokéval (22).

Az MH tehát magas kockázatú hypertoniás fenotípus, ezért nem maradhat kezeletlenül, annak ellenére, hogy az MH kezelése tekintetében jelenleg folyamatban vannak a prospektív kemény cardiovascularis végpontvizsgálatok. A kezelés során a metabolikus és egyéb kezelhető rizikófaktorok kontrollja feltétlenül ajánlott. A retrospektív adatok alapján MH esetén a HBPM reggeli értékét megfelelően csökkentő antihipertenzív gyógyszeres kezelés hat hónap alatt szignifikánsan csökkentette a reverzibilis hypertonia mediálta szervkárosodásokat (microalbuminuria, balkamra-hypertrophia, pulzushullám-terjedési sebessége) (23). OSAS esetén a hatékony CPAP-kezelés csökkenti az MH-t (24). Abban egyetértés van, hogy MH esetén

rendszeres ABPM és HBPM, valamint életmódbeli és gyógyszeres antihipertenzív kezelés egyaránt szükséges a megfelelő vérnyomáskontroll elérésére, illetve fenntartására (15).

Összefoglalva: Ezek a fenotípusok kizárólag rendelőn kívüli vérnyomásmérési módszerekkel fedezhetők fel, ezért a legújabb nemzetközi irányelvek szerint a hypertoniás beteg kezdeti kivizsgálásakor az ABPM/HBPM minden esetben szükséges a hypertonia diagnózisához/súlyosságának megítéléséhez. A terápia kontrolljára mind az alkalmankénti ABPM, mind a rendszeres HBPM indokolt, az utóbbi a beteg követésének elengedhetetlen eszköze (15). A rendelői és a rendelőn kívüli vérnyomásmérési módszerek prognosztikailag kiegészítik egymást, mivel különböző környezeti körülmények között vizsgálják a vérnyomást.

Irodalom

- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731-68. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328363e964>
- Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014;64:935-942. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614>
- Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, Staessen J, O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004;9:307-9. <https://doi.org/10.1097/00126097-200412000-00007>
- Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens* 2001;19:1015-20. <https://doi.org/10.1097/00004872-200106000-00004>
- Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-92. <https://doi.org/10.1161/hc3701.096100>
- Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2016;34:54-60. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000750>
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1672-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832be5f9>
- Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.070>
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2159-69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.007>
- Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white-coat hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2019;170:853-62. <https://doi.org/10.7326/M19-0223>
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-53. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb>
- Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;35:677-88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001226>
- Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al., IDACO Investigators. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2033-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.035>
- Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension* 2014;64:1388-98. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04278>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy439>
- Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension* 2017;70:668-75. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08903>
- Trudel X, Brisson C, Gilbert-Quimet M, et al. Masked hypertension incidence and risk factors in a prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(3):231-7. <https://doi.org/10.1177/2047487318802692>
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014;35(46):3304-12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016>
- De la Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Short-term and long-term reproducibility of hypertension phenotypes obtained by office and ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens* 2016;18(9):927-33. <https://doi.org/10.1111/jch.12792>
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, et al. Prognostic value of masked uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2018;72(4):862-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11499>
- Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, et al. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol* 2018;3(7):583-90. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1233>
- Palla M, Saber H, Konda S, et al. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and metaanalysis. *Integr Blood Press Control* 2018;11:11-24. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S128947>
- Hoshida S, Yano Y, Kanegae H, Kario K. Effect of lowering home blood pressure on subclinical cardiovascular disease in masked uncontrolled hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(24):2858-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.017>
- Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011;57(3):549-55. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165969>

ESETBEMUTATÁS

Tizenegy éve „rejtett” okú szekunder hypertonia

CSITÁRI Gergő László, BIRÓ Edina, GENCSIOVÁ Kristína, BESIR Viktória, ALFÖLDI Sándor, SIMONYI Gábor

Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Jelen tanulmányunkkal egy tizenegy éven átívelő szekunder hypertoniával szövődő betegségstörténetet szeretnénk bemutatni. Az adekvát diagnózis már a kezdetektől is kézenfekvő volt, minderről a tipikus klinikai kép mellett több alkalommal szövettani eredmény is tanúskodott. Az eset endokrin vonatkozásai miatt a hipertonológusok mellett a diabetológusok és obezitológusok számára is tanulságos lehet. Cikkünk végén igyekeztünk összefoglalni a gyakorló orvos számára a legfontosabb tanulságokat.

Kulcsszavak: *szekunder hypertonia, diabetes mellitus, extrém elhízás, hypokalaemia, nondipper hypertonia, hypophysis-macroadenoma, centrális hypothyreosis, Cushing-kór, recidíva, kortizol, szövettan*

Covert cause of secondary hypertension for eleven years

Csitári GL, Biró E, Gencsiová K, Besir V, Alföldi S, Simonyi G.

Summary – In our study, we would like to present a secondary hypertension case with more than eleven years of medical history. Adequate diagnosis was evident from the beginning, certified by histological findings in addition to the typical clinical picture. Because of its endocrine relations this case report could be useful not only to hypertonologists, but also to diabetologists and obesitologists. At the end of our article, we have tried to summarize the most important messages for the practitioners.

Keywords: *secondary hypertension, diabetes mellitus, extreme obesity, hypokalaemia, non-dipper hypertension, pituitary macroadenoma, central hypothyroidism, Cushing's disease, relapse, cortisol, histology*

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM = ambuláns vérnyomás-monitorozás
 ACE-I = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló
 ACTH = adrenokortikotrop hormon
 ALP = alkalikus foszfatáz
 ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló
 BMI = testtömegindex
 CT = komputertomográfia
 DHEA-S = dehidroepiandrosteron-szulfát
 E. coli = Escherichia coli
 EESzT = elektronikus egészségügyi szolgáltató tér
 ESWL = extracorporeal shock wave lithotripsy
 FT4 = szabad tiroxin
 γGT = gamma-glutamil-transzferáz
 HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c
 HBPM = otthoni vérnyomás-monitorozás
 MR(I) = magnetic resonance (imaging)
 OKITI = Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
 SGLT-2 = sodium glucose cotransporter 2

Levelező szerző:

Csitári Gergő László,
 Dél-budai Centrumkórház
 Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
 Anyagcsere Központ;
 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
 E-mail: csitarig75@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.012>

Hypertonia és Nephrologia
 2022;26(1):92-5.

Az 50 éves, extrém obes nőbeteghez kórházunk társbelgyógyászati osztálya kért diabetológiai konzíliumot 2021 karácsonyát közvetlenül megelőzően, mivel *E. coli* uroszepszisének kezelése alatt vércukorprofil-értékei alapján humán bázis-bólus inzu-

linkezelést igényelt. A beteg kikerdezését, fizikális vizsgálatát, valamint tájékozott beleegyezését követően – a rutin szakorvosi javaslat kiadása helyett – rövid endokrinológiai kivizsgálás és terápiamódosítás miatt átvétele mellett döntöttünk.

Páciensünket a kórteremben első pillantásra megtekintve alacsony termete, arányos jellegű, kifejezett elhízása (testmagasság: 150 cm, testtömeg: 120 kg, BMI: 53,3 kg/m²), enyhe exophthalmusa, „bőlenypúpja”, közepesen súlyos hirsutismusa, valamint plethoricus arca volt szembetűnő. Az inzulint magának önállóan adta, vércukorértékeit saját magának ellenőrizte, edukációra sem szorult, hiszen, mint említette, korábban már részesült inzulinkezelésben, amelyet – elmondása szerint – a diabetológiai kontrollok során, közös döntéssel el lehetett hagyni(!). Elhízásának ütemét firtatva kiemelte, hogy a jelenleginél még 5 kg-mal is volt magasabb a testtömege, amelynek hátterében korábbi szemizombénulása kapcsán alkalmazott szisztémás szteroidkezelést, illetve korábbi két „agyműtétét” okolja; mindeközben a per primam gyógyult superciliaris hegére mutatott. Bőre nem volt sérülékeny, sem atrophias, bevérzés sehol sem volt látható a testén, striái és hegei gyöngyházfényűek voltak, myopathiát nem panaszott – célzottan vizsgálva sem volt izomgyengeség észlelhető –, csonttörése rákérdezve sohasem volt, mensese 10 éve, 40 éves korában (első agyműtétét követően) hirtelen és végleg abbamaradt. Frissen gyógyult septikaemiája mellett lázlapja maximális dóziszú ARB, amlodipin, valamint közép-dóziszú bizoprolol és káliumpótlás ellenére Grade II. súlyosságú hipertenszióról és hypokalaemiáról tanúskodott.

Kórelőzményéből az alábbi mondatra lettünk figyelmesek: „2011. 06. 29. Transsphenoid. hypophysis macroadenoma eltávolítás történt. Histol. vél.: Benignus bevérzett adenoma jelzett ACTH pozitivitással /OKITI/. A műtét után hypophysis hypofunctio miatt Endokrin profilon feküdt.”

A rendelkezésre álló dokumentáció és a beteg részletes kikérdezése alapján távolabbi anamnézisében a fentiekén túlmenően vesekövek ESWL-kezelése; kombinált, együlétes cholecystectomy, köldöksér- és rectus diastasis műtét; valamint harmadik terhessége alatt diagnosztizált, teräpiarefrakter, endokrin orbitopathiával szövődött Graves–Basedow-kór szerepelnek. Utóbb említett terhessége során neonatalis Basedow-beteg gyermeket szült, majd 2008-ban strumectomián esett át, ez óta levothyroxinpótlásban részesül.

Medikai rendszerünkben nyomozva kiderült, hogy 2011 júniusában novum emelkedett tenzióértékei, erős fejfájása, hányingere, időnkénti kettős látása, részleges jobb oldali nervus abducens paresise és kétoldali temporalis homonim hemianopiája hátterében egy 32×31×19,5 mm-es, kontrasztanyagot halmozó hypophysis-macroadenoma igazolódott, amely betejed a sinus sphenoidalisba, körbevette a jobb oldali carotis internát, cranialis irányba megemelte és komprimálta a chiasmát, valamint a nervus opticusokat. „Tekintettel arra, hogy a látópályát komprimáló hypophysis macroadenoma miatt a műtéti beavatkozás urgens” volt, a részletesebb preoperatív hormonális kivizsgálástól eltekintettek. Perioperatíván klinikailag hypadreniásnak tűnt: orthostasisa Schellong-teszttel igazolható volt, hidrokortizonpótlásra erőnléte, közérzete javult, igaz, bazális szérumkortizolszintje a felső normálértékhez igen közel állt (23 µg/dl), illetve a lege artis elvégzett rövid ACTH-stimulációs teszt eredménye élettani viszonyokat tükrözött (kortizol ACTH után 60 perccel 29,6 µg/dl). Posztoperatíván a részletesebb kiegészítő endokrin kivizsgálás továbbra sem történt meg. Az eredeti szövettani lelet nem állt rendelkezésünkre. Későbbi ambuláns követése során a hidrokortizonsubstitúció klinikailag elhagyhatónak bizonyult.

2017 augusztusában fejfájás, látászavar nervus oculomotorius paresis kapcsán neurológia hospitalizálta. Kontrasztos koponya-CT, majd akut (klausztrófia miatt natív) MR a jobb oldali arteria carotis interna pars cavernosáját teljesen körbevevő, a környező csontokat is destruáló, kontrasztalmozást mutató, korábbi leleteihez képest lassan növekvő (26×24 mm-es) recidív hypophysis-macroadenomát írt le. 2017. augusztus 16-án a residuumot radikálisan eltávolították, azonban szövettani lelet ezen beavatkozásról sem állt rendelkezésünkre. Ptosisa megszűnt, emiatt a neurológusok által bevezetett metilprednizolon adagját óvatosan csökkentették; ekkor kellett szteroidindukálnak ítélt szénhidrátanyagcsere-kisiklását átmenetileg humán inzulinadagolással stabilizálni, uroinfekció miatt antibiotikus kezelést igényelt, orthostasiszt nem tapasztaltak, normotenziós volt, hypokalaemia miatt per os káliumpótlást indítottak. A beteg további endokrinológiai gondozása elsikkadt.

2018. szeptember 5-ről EESZT tanúsított idegsebészeti kontrollt, amely alapján friss MR-vizsgálata során intrasellarisan residuum nem ábrázolódott, jobb oldalon a sinus cavernosusban volt látható kicsiny tumorrész (a beteg elmondása szerint maximum 1 cm átmérőjű). Idegsebészeti teendőt aktuálisan nem láttak szükségesnek. A javasolt egyéves MRI-kontroll elmaradt.

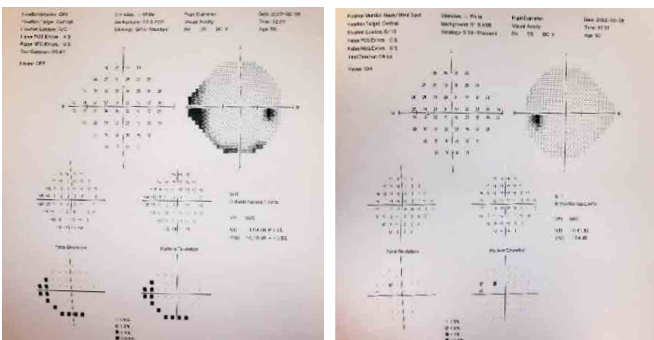
Diabetológus kolléga 2019 márciusában a magas testtömegindexszel párhuzamosan az igen nagy cardiovascularis kockázat miatt, a célértéken lévő HbA_{1c}-érték mellett elnyújtott felszívódású metformin óvatos feltitrálását javasolta, amelyet azonban a beteg tűrhetetlen mellékhatás, hasmenések miatt végül is elhagyott.

Átvétele idején egyetlen, enyhe panaszként múló jellegű pollakiuria volt explorálható, amely éjjel is felébresztette. A komplettált, antibiogram alapján célzottan bizonyuló ceftriaxonkúrától és thrombosisprofilaxistól eltekintettünk, káliumpótlásán emeltünk, ARB-t ellenjavallat és intolerancia hiányában ACE-I-re váltva, amlodipinnel maximális dózisban fixen kombináltuk, a bizoprololt megtartva – a tervezett szteroidmeghatározásokat is szem előtt tartva – doxazozint vezettünk be, amelyek hatására vérnyomásértékei rendeződtek. A megkezdett humán intenzív konzervatív inzulinterápiát folytattuk. A metformint előzményi adatokra tekintettel igen óvatosan titráltuk, azonban intoleranciát, súlyos gastrointestinalis mellékhatásokat észleltünk, így végleges elhagyására kényszerültünk. HbA_{1c}-értéke 9,52%-nak bizonyult, ezért a beteggel a költségeket is egyeztetve, deeszkálációt tervezve, szemaglutidterápia mellett döntöttünk. Az SGLT-2-gátló alkalmazását uroszepszise aktuálisan kontraindikálta, diétás reedukációban részesült. Laboratóriumi vizsgálati eredményeiből fentiekén kívül minimális anaemia, közepes fokban beszűkült vesefunkció, enyhe hypoproteinaemia, γGT- és ALP-emelkedés voltak kiemelhetők.

A fenti anamnézist figyelembe véve elsősorban recidív, eddig diagnosztizálatlan Cushing-kór lehetősége merült fel, amellyel azonban a klinikai adatok csak részben korreláltak. Uroszepszisének teljes gyógyulását követően lege artis többszöri 24 órás gyűjtött vizelet, valamint éjjel-reggeli szérumkortizol-meghatározásokat, ACTH-, illetve hypophysispanel-ellenőrzést, DHEA-S-mérést, valamint úgynevezett „overnight” kis dóziszú dexamethason szuppressziós tesztet (DST) végeztünk. (N. B.: Ez

utóbbi kizárólag a lezajlott vizeletgyűjtések meghatározását követően, mivel a dexamethason a kortizolürítés mértékét nagyban befolyásolja!) Mindezek mellett a feltételezett endokrin kórkép lehetséges további szövödményeinek kutatását megkezdjük. Hypothyreosisa a két alkalommal történt hypophysisműtét után egyértelmű centrális komponenssel is bírt, fT_4 -értéke alapján alulszubsztituálnak bizonyult, ezért a tiroxindózis megemeltünk. (N. B.: A TSH-érték ilyenkor félrevezető lehet, ahogy ebben az esetben is annak bizonyult – 0,424 mIU/l, és az fT_4 -et indokolt a normáltartomány felső harmadába emelni szekunder hypothyreosis eseteiben.) Szekunder hyperlipoproteinaemiája miatt sztatinkezelést kezdtünk. A nyaki erek duplex ultrahangvizsgálata során számottevő plakk-képződés, szignifikáns stenosisra utaló hemodinamikai eltérés nem volt kimutatható. Immunglobulin-frakciói normáltartományban mozogtak, így a szepszisbe torkolló uroinfekcióját másodlagos immunzavarral magyarázhattuk. Hypocalcaemiája az elindított szupplementáció hatására javult, oszteodenzitometria normális csontsűrűséget igazolt, azonban szérumoszteokalcin-szintje szupprimálnak bizonyult! Szemész kolléga a Hertel-értéket 27-28/102 mm-nek mérte, szekunder zöld hályog miatt preventív iridotomiát javasolt, amelyet a beteg egyelőre nem szeretett volna; a glaucomás roham kezdődő tüneteiről felvilágosították. Minden irányban szabad szemmozgásokat tapasztaltunk, kettős látást nem jelzett egyik irányban sem. Goldmann-féle periméterrel vizsgálva látóterének MD (mean defect, átlagos érzékenységsökkenés) –értéke –4,04/–0,41 dB-nek, VFI (vizuális mező index) 90/99%-nak adódott (1. ábra).

1. ábra.



Páciensünk emisszióját követően kéthetes endokrinológiai kontrollra és leletmegbeszélésre hívtuk, amelynek során mindhárom alkalommal emelkedett vizeletkortizol-ürítést és a reggeli normális értékek mellett éjjel hasonlóan relatíve magas kortizolértékeket, így kiesett cirkadián kortizolritmust észleltünk. Kis dózisú – azonban 100 kg feletti testtömegére tekintettel a szokásos 1 mg helyett 1,5 mg dexamethasonnal (Oradexonnal) végzett – „overnight” dexamethasonszuppressziós teszt (DST) során kortizolértéke emelkedett maradt, nem volt szupprimálható. Normális (a felső normálérték környéki) ACTH-értéke ACTH-dependens kórformát támasztott alá, primer mellékvese-folyamat elvethető volt. Mindezek alapján a

Cushing-kór diagnózisa felállítható volt, kontroll-sella-MRI-re előjegyeztük, és a lelet birtokában hypophysis-bizottsági véleményeztetést terveztünk.

Időközben eredeti szövettani eredményeit megszereztük: mindkét esetben corticotroph adenomát igazoltak, 2011-ben részleges, 2017-ben diffúz ACTH-pozitivitással (Crooke-sejtes morfológiával Ki67-proliferációs index 1-2% körül), amelyek a Cushing-kórt már ekkor patológiailag igazolták, ugyanakkor a szövettani eredményekre érdemi klinikai válasz nem született. Akcidentálisan a 2008-as strumectomia immunhisztokémiai kiegészítésre küldött szövettani leletével is szembesültünk, amely a továbbküldő, eredeti leletező patológus által felvetett papillaris carcinoma lehetőségét megerősítette. Betegünk egyik szövettani eredményről sem lett eddig érdemben tájékoztatva, mindezt pótoltuk. A papillaris pajzsmirigyák miatt pajzsmirigy-ultrahangvizsgálatot, majd ennek függvényében további restaging vizsgálatokat terveztünk. Szemaglutidterápia hatására testtömege igen jelentős mértékben, 9 kg-mal csökkent, az alkalmazott kezeléssel rendkívül elégedett volt, vércukorprofil-értékei az otthoni mérések alapján is rendeződni kezdtek.

Jelen ambuláns ellátása során is közepesen súlyos szisztolés és igen súlyos diasztolés hipertenziót regisztráltunk. Emiatt a diagnózis ismeretében és a közeljövőben sem tervezett újabb hormonmeghatározások hiányában a patofiziológiai szempontból is leginkább ajánlott, lepotensebb mineralokortikoidreceptor-antagonista (verospiron) óvatos bevezetése mellett döntöttünk, a káliumpótlás elhagyása mellett. A beteg figyelmét az adekvát, obesmandzsettás vérnyomásmérés fontosságára ismételtelen felhívtuk.

Egy hónappal későbbi kontrollon a bemutatott HBPM-napló normotenzióról tanúskodott. ABPM-vizsgálatot végeztünk, amely éppen normális nappali átlagvérnyomása mellett nondipperitást és öt alkalommal még észlelhető tenziókiugrásokat mutatott (2. ábra), így további dózismódosítás történt.

Megbeszélés, tanulságok

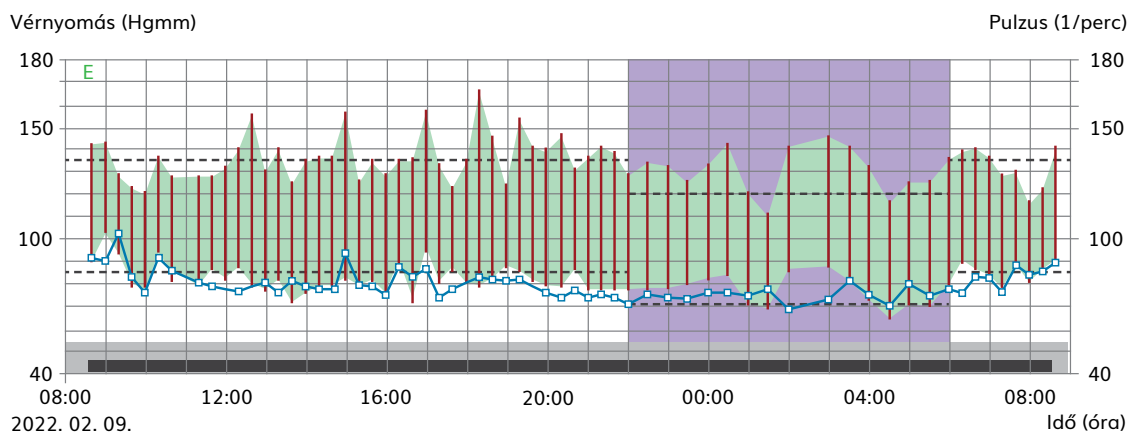
A már-már orvosi közhelyként hangoztatott „A betegnek mindig igaza van!” és „A jó anamnézis fél diagnózis” örök érvényű bölcsességeken túl:

- Nehezen beállítható vérnyomásértékek, nondipperitás és/vagy – akár diuretikum alkalmazása mellett jelentkező – hypokalaemia észlelése esetén, még a legérzékenyebb jelek hiányában (esetünkben sem vékony, sérülékeny, bevérzésekkel tarkított bőr, sem myopathia, sem súlyos osteoporosis nem állt fenn) is gondoljunk szekunder hypertonia lehetőségére!
- Operációra küldött beteg esetében mindig hívjuk fel a beteg figyelmét a szövettani lelet fontosságára, annak pótolhatatlan információtartalmára! Mindig egyeztessünk velük kontrollidőpontot, amelyet a hisztológiai lelet átadásának, közös értelmezésének szentelünk! Ez mind a műtétet javasoló, mind a műtétet elvégző orvos felelőssége, és a két konzultáció nem feltétlen helyettesítheti egymást.
- Hypophysisadenoma műtete előtti hormonális kivizsgálás vizeletgyűjtések nélkül három vérvételből maximum 48 óra alatt elvégezhető, így preoperatív ennek elvégzésére minden esetben törekednünk kell.

2. ábra.

ABPM-alapadatok (2022. február 9. 8:36–2022. február 10. 8:36)				
Időszak	Összes	Reggel	Nappal	Éjszaka
Időtartomány	összes	06:00–06:00	06:00–22:00	22:00–06:00
Szisztolés/diasztolés maximális határérték	~127/77~	–/–	135/85	120/70
Szisztolés/diasztolés súlyozott átlag	134/81	–/–	135/83	131/78
Pulzus súlyozott átlag	79	–	81	75
Darabszám	62	–	48	16
Sikeres mérések aránya (%)	97	–	98	94
Szisztolés/diasztolés éjjel/nappal index (%)	3/6			
Reggeli emelkedés	8			
AASI	0,75			
Pitvarfibrilláció (AF) [db]	0/59			

Vérnyomásgrafikon



- Cushing-kór esetén a posztoperatív, súlyos hypadreniás rosszullét típusos; ex juvantibus jelleggel a gyanított diagnózist kvázi megerősíti, szteroidpótlásra általában hamar rendeződik. A hidrokortizonszubsztitúció felfüggeszthetősége az e kórképben oly gyakori (közel 70%-os) recidíva gyanúját kelti.
- Esetünkben is a további célzott oki és tüneti terápiás modalitásokról (műtét, hagyományos radioterápia, gamma-kés, pasireotid, carbergolin, szteroidszintézis-gátlás, glükokortikoidreceptor-antagonista vagy ultimium refugiumként kétoldali adrenalectomia) hypophysis-bizottság hivatott dönteni, amelynek tagjai neuroradiológus, hypophysisbetegségekben jártas idegsebész, sugárterapeuta, patológus, valamint endokrinológus. Gyógyító kezelési lehetőség az (akár ismételt) műtét, azonban a klinikai és biokémia remiszió elérése után is, a rekurralás lehetősége miatt, élethossziglan kell monitorozni a beteget.
- Ugyan endokrin hypertoniákban általában a guideline-ok által is javasolt mineralokortikoidreceptor-antagonisták

kiváló hatásokkal bírnak, mégis érdemes a precíziós medicina mentén az esetlegesen műtéttel korrigálható etiológiai tényezőket feltárni és adekvátan kezelni, hiszen így az egyéb társuló szövödményeket is megelőzhetjük, illetve hasonló oki kezelésben részesíthetjük. Esetünkben betegünk obesitása, valamint diabeteese részben szintén visszavezethető alapbetegségére; endokrin műszóval élve a betegeket „decushingizálva” gyakorlatilag gyógyíthatjuk ezen eltéréseiket, illetve a szindróma minden ismert következményét, jelentősen mérsékelve így a cardiovascularis rizikójukat is.

Irodalom

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos J, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Endocrinol* 2021;12:847-75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
2. Leővey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K. Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2016.

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A krónikus stressz szerepe az essentialis hypertonia kialakulásában. A rilmenidin helye a stressz által kiváltott hypertonia kezelésében

SIMONYI Gábor

Dél-budai Centrumkórház-Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Hypertonia Centrum

ÖSSZEFOGLALÁS – A hypertonia a cardiovascularis betegségek egyik önálló rizikótényezője. Kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Ezek közül a krónikus stressz a szimpatikus aktivitás fokozásán keresztül eredményezheti a magasvérnyomás-betegség kialakulását. A szimpatikus idegrendszeri aktivitás emelkedésének jeleit elsősorban a hypertonia kezdeti – perctérfogat-fokozódással járó – szakaszában észlelhetjük. A szimpatikus aktivitás fokozódása a hemodinamikai következményeken (perctérfogat-emelkedés, tachycardia, coronaria-vasoconstrictio, proarrhythmia) túl számos kedvezőtlen következménnyel járhat. A metabolikus (inzulinrezisztencia, dyslipidaemia), strukturális és trofikus hatásokon túl (endotheldiszfunkció, vascularis hypertrophia, myocardium-hypertrophia), thromboticus és humorális (prokoaguláció, trombocytaaggregáció-fokozódás, nátriumretenció, renin-angiotenzin-aldoszteron tengely aktivációja) folyamatok indulhatnak el, amelyek több támadásponton károsíthatják a szervezet működését. A fokozott szimpatikus aktivitás kedvező befolyásolására számos antihypertensiv gyógyszercsoport áll rendelkezésünkre. Idetartoznak a perifériásan ható alfa- és béta-blokkolók, továbbá a centrálisan ható vegyületek. Ez utóbbiak első generációját (például clonidin, guanfacin, alfa-metildopa) – jelentős mellékhatásprofiljuk miatt – jelenleg ritkán, egyáltalán nem vagy csak szűk indikációs körben alkalmazzuk. A második generációs, centrálisan ható vegyületek közül a rilmenidin, az imidazolin-11-receptorok stimulációjának útján fejt ki kedvező hatásait, amelyeket kihasználhatunk a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitásával járó enyhe vagy mérsékelt hypertoniában.

Kulcsszavak: stressz, szimpatikus idegrendszer, hypertonia, terápia, rilmenidin

Chronic stress in the development of essential hypertension. Role of rilmenidine in the treatment of stress induced hypertension

Simonyi G.

Summary – Hypertension is an independent risk factor of cardiovascular diseases. Several factors contribute to its development, including chronic stress, which may induce hypertension by increasing sympathetic activity. The signs of increasing sympathetic activity can be primarily detected in the initial phase of hypertension, which is characterized by the increase in cardiac output. In addition to the hemodynamic consequences (increase in cardiac output, tachycardia, coronary vasoconstriction, proarrhythmia), the increase in sympathetic activity has many harmful effects. Numerous metabolic (insulin resistance, dyslipidemia), structural and trophic effects (endothelial dysfunction, vascular hypertrophy, myocardial hypertrophy), as well as thrombotic and humoral processes (procoagulation, enhancement of thrombocyte aggregation, sodium retention, activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis) may develop and consequently damage body functions at many targets. Several different antihypertensive drug classes are available for reducing increased sympathetic activity, including peripheral alpha and beta blockers and centrally acting drugs. First generation antihypertensive drugs with central mechanisms of action (e.g. clonidine, guanfacine, alpha-methyl-dopa) is currently rarely administered and only for a few indications as they have a significant adverse events profile. Among centrally acting, second generation drugs, rilmenidine stimulates imidazoline-11 receptors and thus beneficially influences mild or moderate hypertension that involves enhanced sympathetic nervous system activity.

Keywords: stress, sympathetic nervous system, hypertension, treatment, rilmenidine

Levelezési cím:

Dr. Simonyi Gábor PhD,
Dél-budai Centrumkórház-Szent Imre
Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere
Központ, Hypertonia Centrum;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: bmbel3@gmail.com

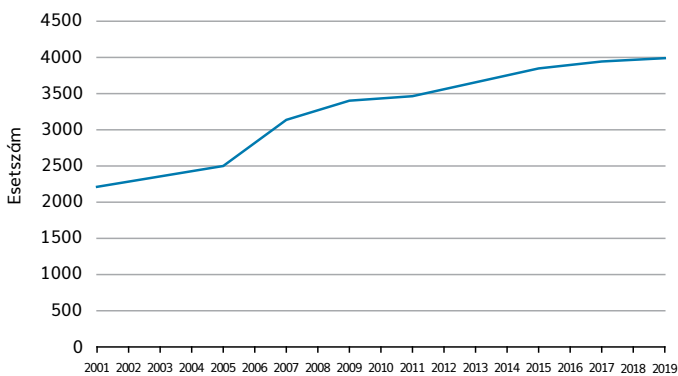
DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.014>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):97-103.

Bevezetés

A hypertonia az egyik leggyakoribb oka az orvos-beteg találkozásnak hazánkban is. A magasvérnyomás-betegség közismerten a cardiovascularis betegségek egyik legjelentősebb kockázati tényezője, miközben utóbbiak a vezető morbiditási és halálási tényezők is Magyarországon (1). A hypertonia gyakorisága az elmúlt 30 évben megduplázódott, a hypertóniások száma világszerte meghaladja az 1,2 milliárd főt – becslések szerint 2025-re már 1,5 milliárral kell számolnunk –, miközben évente mintegy 10 millió ember – zömmel korai – haláláért felelős. E növekvő tendencia háttérében a világ népességének robbanászerű növekedése, a várható élettartam emelkedése, továbbá az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség rohamos terjedése állnak (2, 3). A hazai magasvérnyomás-betegség prevalenciája 2001-től 2019-ig majdnem megduplázódott és gyakorisága Európában a legmagasabbak közé tartozik (4, 5) (1. ábra).

1. ábra. A hypertonia gyakorisága (eset/10 000 fő)



Forrás: <https://www.ksh.hu/ffi/1-12.html>.
(Hozzáférés: 2022. 04. 04.)

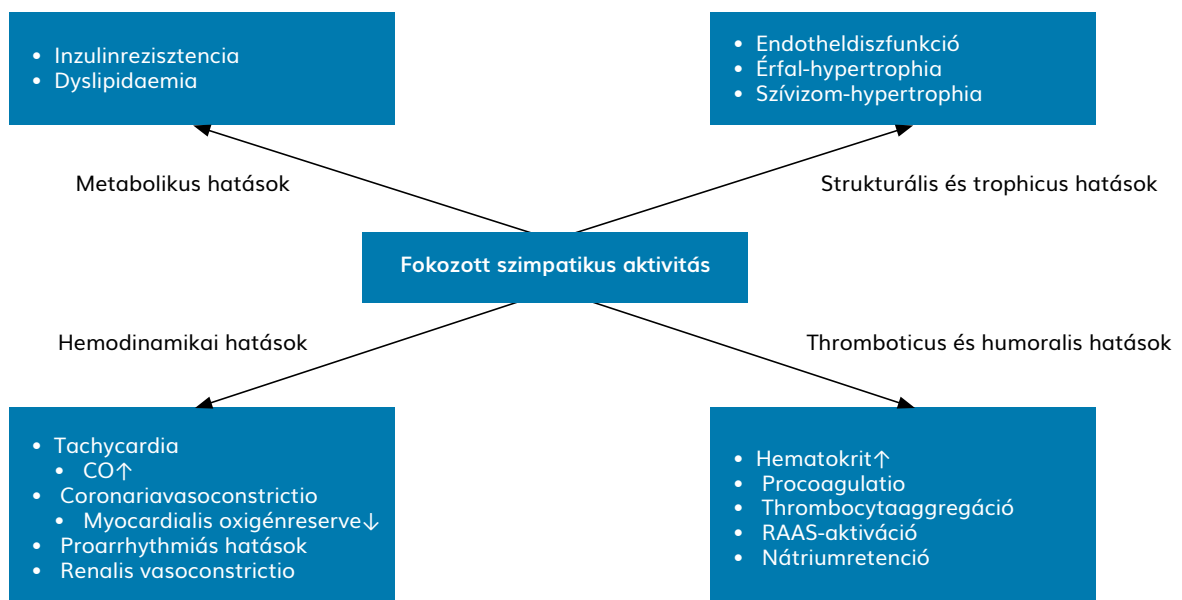
A hypertonia és a szimpatikus idegrendszer

A hypertonia szerteágazó patogenezisében többek között fontos szerepet játszik az endotheldiszfunkció, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása, valamint a szimpatikus idegrendszer (SNS) emelkedett tónusa is. Az SNS szinte valamennyi élettani folyamatban részt vesz, felelős a fiziológias stresszre adott válaszokért is. A szimpatikus idegrendszer a vérnyomást rövid és hosszabb távon is befolyásolja a különböző hatások eredményeként. Az SNS-tónus hatást gyakorol a vérnyomás-szabályozásban részt vevő szervekre, mint például a vesére, a szívre, a mellékvesére és az érrendszerre is (6). A fokozott SNS-aktivitás felelős a cardiovascularis remodelling kialakulásáért is, beleértve a balkamra-hypertrophiát, a véredények simaizmainak hypertrophiáját, továbbá összefüggésben áll az életveszélyes kamrai tachycardiák megjelenésével is (2. ábra).

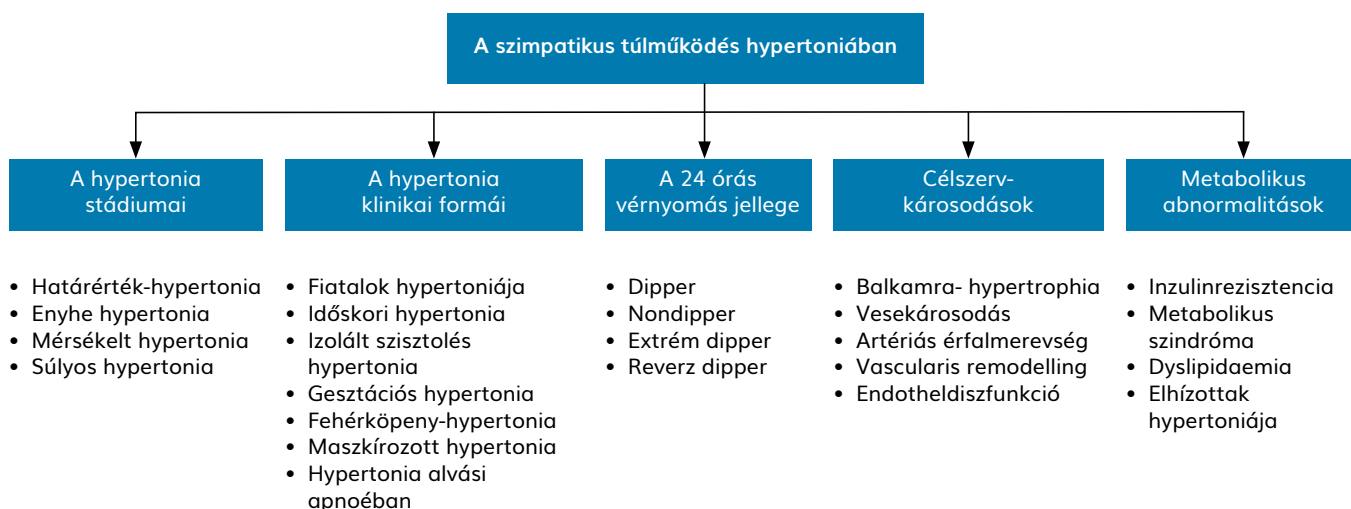
Az elmúlt évtizedben számos vizsgálat igazolta a fokozott szimpatikus aktivitás kiemelkedő szerepét a hypertonia kialakulásában. A plazma noradrenalin-szintje essentialis hypertóniában 25-30%-kal haladja meg a normotóniások értékeit (7). Hypertóniásokban a plazma noradrenalin-szintje – amely a szimpatikus aktivitás vérből kimutatható jelzője – arányosan bizonyult a vérnyomás-emelkedés mértékével, azaz minél súlyosabb a hypertonia, annál kifejezettebben emelkedik az SNS-aktivitás. A szimpatikus idegrendszer túlműködését a hypertonia minden stádiumában észlelhetjük, amely szerepet játszik a célszervkárosodások és a metabolikus eltérések kialakulásában is (3. ábra) (8).

A nyúltvelőben elhelyezkedő rostralis-ventrolateralis mag (RVLM) a vérnyomás szabályozásának fő központja, a vazomotorcentrum. A szimpatikus idegrendszer működését az emóciók és a stressz is jelentősen befolyásolja, ugyanakkor ebben még számos más struktúra is részt vesz (például nucleus ambiguus, a hypothalamicus régiók) (9). A szimpatikus idegrendszeri aktivitás jellegzetes napszaki ingadozást mutat. Alvás

2. ábra. A fokozott szimpatikus aktivitás káros hatásai



3. ábra. A szimpatikus idegrendszeri aktiváció patofiziológiai szerepe hypertoniára, a 24 órás vérnyomásprofilra, a célszervkárosodásra és a metabolikus eltérésekre



alatt jellemző a vagus hatás fokozódása, a szimpatikus hatások visszaszorulása, míg ébredéskor, majd azt követően jelentősen fokozódik a szimpatikus idegrendszer aktivitása. Ilyenkor nő a szívfrekvencia, a vérnyomás és a hőmérséklet. A reggeli sympathicotoniával magyarázhatók az ilyenkor halmozódó vascularis események (10).

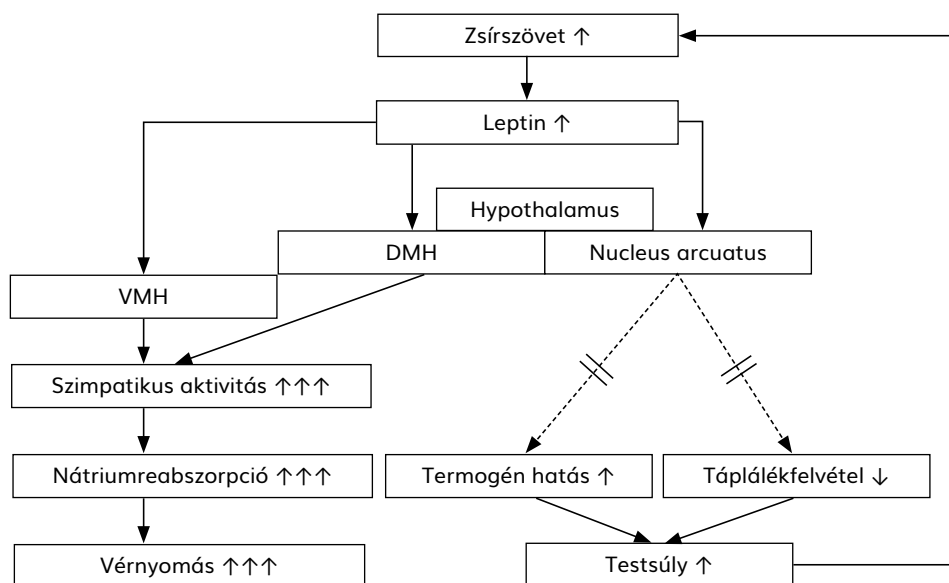
Számos korábbi vizsgálatban igazolták, hogy a testtömegnövekedés és az elhízás fokozza a szimpatikus aktivitást (11). Túlsúlyban az SNS-hiperaktivitás növeli a szívfrekvenciát és a perifériás vascularis ellenállást, végső soron pedig a vérnyomást. Landsberg szerint az elhízás által kiváltott szimpatikus-aktivitás-fokozódás egy kompenzáló mechanizmus, amely a szervezet növeli a nyugalmi anyagcseréjét, amely a

testtömegcsökkenés irányába hat, viszont a szimpatikus idegrendszer fokozott működése miatt kialakuló hypertonia az ára ennek a testtömegcsökkenés irányába ható metabolikus hatásnak (12, 13) (4. ábra).

A stressz és a szimpatikus idegrendszer

A stresszreakció kialakulása a törzsfejlődés folyamán alapvető fontosságú volt a túlélés szempontjából, a veszélyes helyzetek és a környezeti hatások elleni védekezés során. Hatása a túlélésben közismert: kritikus helyzetben a túlélést biztosíthatja (menekülés vagy harc, Canon-féle vészreakció). A stressz hormonális és idegi hatásokat indít el, amelyek közül a szimpatikus

4. ábra. Az SNS-aktivitás fokozódásának mechanizmusa elhízásban



DMH = dorsomedialis hypothalamus; VMH = ventromedialis hypothalamus

idegrendszeri hatások dominálnak. Az akut stressz, mint például a félelem vagy feszültség, rendszerint átmeneti, gyorsan kialakuló és nagyfokú vérnyomás-emelkedést, továbbá szívfrekvencia-növekedést eredményez (14).

A stressz és a vérnyomás

Akut stressz

A hypertóniás betegek gyakori panaszja a palpítatio, a fejfájás vagy a szédülés, amelyek a pszichés feszültség tünetei is lehetnek. A pánikroham során az alábbi tünetek közül több is hirtelen jelentkezik, a tünetek intenzitása gyorsan fokozódik: heves palpítatio, izzadás, remegés, légszomj, mellkasi nyomás érzése, szédülés, ájulásérzés, hányinger, hideg vagy meleg hullámok, zsibbadás, érzéketlenség, ájulástól, kontroll elvesztésétől vagy infarktustól való kifejezett halálfélelem. A pánikroham alatt a tünetek percek alatt elérik intenzitásuk maximumát, maga a roham általában 10-20 percig tart (15). Pánikrohamokat évente a lakosság mintegy 2-4%-a tapasztal. ABPM-mel is igazolták, hogy pánikrohamok során gyorsan emelkedik a vérnyomás és a szívfrekvencia (16).

Krónikus stressz

A krónikus stressz szerepe a hypertonia kialakulásában kevésbé tisztázott, lényegében azért is, mert a krónikus stressz fogalmát igen nehéz definiálni. A stressz megélése nagyfokban szubjektív, továbbá ami az egyik embernek stresszt okoz, a másiknak már nem.

A szimpatikus idegrendszeri aktivitás tartós fokozódása számos cardiovascularis következménnyel járhat: hypertonia, szívelégtelenség, myocardialis ischaemia, malignus ritmuszavarok stb. (17). A megnövekedett SNS-aktivitás felelős a cardiovascularis remodelling kialakulásáért is, beleértve a balkamrahypertrophiát, a véredények simaizmainak hypertrophiáját (18, 19), de életveszélyes kamrai tachycardiák kialakulását is eredményezhetik (20). A fokozott szimpatikus aktivitással és a csökkent vagustónussal kísért autonóm idegrendszeri egyensúlyzavar független és meghatározó kockázati tényezője a cardiovascularis eseményeknek, beleértve a hirtelen szívhalált (21, 22).

A környezeti hatások és a stressz

Számos bizonyíték szól amellett, hogy lepusztult, szegény környezetben élőknel, illetve egy jobb környékről rosszabb környékre költözők esetében emelkedik a vérnyomás. A személyiség (mint például a rosszindulatú vagy az állandóan valahová siető) is nagyfokban befolyásolja a környezeti hatásokra adott válaszokat. A 2001. szeptember 11-i amerikai terrortámadás után az egész Egyesült Államok négy nagyvárosának 427 hypertóniás betegén végzett telemonitorozás során átlagosan 2 Hgmm-rel magasabb szisztolés vérnyomásértéket láttak, amely egészen a hónap végéig tartott (23).

Munkahelyi stressz

A krónikus stressz legjobban tanulmányozott formája a munkahelyi megterhelés. Férfiaknál a fokozott munkahelyi terhelés

során a vérnyomás-emelkedés nemcsak a munkahelyen, hanem otthon és alvás alatt is észlelhető volt, amely arra utal, hogy a krónikus stressz a napi vérnyomásprofil egy magasabb szintre állítja be, amelyet legjobban ABPM-mel lehet igazolni. Nők esetében a munkahelyi stresszhatások kevésbé voltak kifejezettek (24).

Covid-19-pandémia és a stressz

A kínai Wuhan városából kiinduló SARS-CoV-19 pandémia kifejezett krónikus stresszfaktort jelentett és jelent világszerte. A kezdeti felmérések igazolták, hogy az érintett lakosság több mint 25%-a tapasztalt közepesen súlyos vagy súlyos stressz- vagy szorongásos tüneteket a Covid-19 hullámai idején (25). Ehhez hasonló tendenciát észleltek a SARS- (26) és a 2009-es H1N1-járvány idején (27) is. A korábbi járványokkal és világjárványokkal kapcsolatos tanulmányok azt mutatják, hogy a szorongás vagy annak hiánya a mindennapos viselkedés egyik fontos mozgatórugója (28). A járvány miatt kismértékben vagy egyáltalán nem aggódók kevésbé valószínű, hogy betarják a higiénés rendszabályokat, a fizikai távolságtartást, és kisebb valószínűséggel kérnek védőoltást. Ezzel szemben a túlzottan szorongók nagyobb valószínűséggel vásárolnak pánikszerűen, gyakrabban keresnek szorongásos panaszaikkal orvosi ellátást (29).

A vegetatív idegrendszer tónusának becslése (szimpatikus és paraszimpatikus jelek)

A mindennapi gyakorlatban fontos kérdés lehet, hogy betegünknel milyen a vegetatív idegrendszeri tónus. A jelentős sympathicotoniával járó állapotokon túl (például pheochromocytoma, hyperthyreosis), a hypertonia első fázisát rendszerint a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása kíséri, amely hiperkinetikus keringéssel, emelkedett perctérfogattal jár (30). *Opavsky* és munkatársai (31) kidolgoztak a mindennapi gyakorlatban egy gyorsan kitölthető kérdőívet, amellyel meghatározhatjuk betegünk vegetatív tónusát (1. táblázat). A kérdéseket a vegetatív idegrendszer működésére jellemző tünetek, panaszok alapján állították össze. A válaszok összegzése után láthatjuk, hogy az autonóm idegrendszer milyen tónussal rendelkezik. Természetesen az eredmény csak becslés jellegű, de segítségével a mindennapi gyakorlatban is felmérhetjük betegünk autonóm idegrendszeri státuszát, amely útmutatást nyújthat az antihypertensív készítmény megválasztásában is.

A szimpatikus aktivitás befolyásolása hypertóniában

Az SNS-aktivitást több receptoron keresztül számos vegyület befolyásolhatja. A preganglionálisan elhelyezkedő alfa-2-receptor ingerlése csökkenti a szimpatikus tónust és így a vérnyomást. A béta-2- és az angiotenzin-II-receptorok ingerlése ezzel szemben fokozza a szimpatikus tónust, ezért a vérnyomáscsökkentő hatás eléréséhez – az alfa-2-receptorokkal szemben – ebben az esetben gátlóhatású vegyületekre van szükségünk.

Sok-sok évtizeddel ezelőtt a centrálisan ható vérnyomáscsökkentők, mint például a clonidin, a guanfacin és az alfa-metildopa nagy népszerűségnek örvendtek főleg azért, mivel más hatástani csoportba tartozó készítmények igen szűk körben álltak ren-

1. táblázat. Kérdőív az autonóm funkciók feltérképezéséhez

A kérdőív azokat a könnyen azonosítható jellemzőket öleli fel, amelyek segítségével fiziológiai és/vagy farmakológiai szempontból könnyen megkülönböztethető a szimpatikus, illetve paraszimpatikus idegrendszer hatásának túlsúlya. Az „A” betűvel jelölt válasz csoport esetén a szimpatikus hatás, a „B” betűvel jelölt válasz csoport esetén pedig a paraszimpatikus hatás érvényesül

	A	B
A páciens keze általában	<input type="checkbox"/> hideg	<input type="checkbox"/> meleg
A páciens szája	<input type="checkbox"/> gyakran száraz	<input type="checkbox"/> sok nyálát tartalmaz
A páciens vérnyomása	<input type="checkbox"/> magasabb	<input type="checkbox"/> alacsonyabb
A páciens bőre inkább	<input type="checkbox"/> száraz	<input type="checkbox"/> izzadt
A páciens tömege	<input type="checkbox"/> könnyen fogy	<input type="checkbox"/> könnyen hízik
Ájulás előfordulása	<input type="checkbox"/> soha vagy nagyon ritkán	<input type="checkbox"/> ismételten
A páciens hajlamos	<input type="checkbox"/> székrekedésre	<input type="checkbox"/> hasmenésre
Idegesség esetén a páciens keze	<input type="checkbox"/> remeg	<input type="checkbox"/> nem remeg
A páciens heves szívdobogásra panaszkodik	<input type="checkbox"/> gyakran	<input type="checkbox"/> soha
A páciens inkább	<input type="checkbox"/> sápadt	<input type="checkbox"/> kipirult
Belülről a páciens	<input type="checkbox"/> feszültséget érez	<input type="checkbox"/> nyugalmat érez
Idegesség után a páciens	<input type="checkbox"/> étvágytalan	<input type="checkbox"/> nagyobb étvágyú
A páciens	<input type="checkbox"/> nehezen alszik el	<input type="checkbox"/> könnyen alszik el
A páciens szeme	<input type="checkbox"/> nagyon ritkán könnyezik	<input type="checkbox"/> gyakran könnyezik
A magas hőmérsékletet a páciens	<input type="checkbox"/> rosszul viseli	<input type="checkbox"/> jól viseli
A hideget a páciens	<input type="checkbox"/> jól viseli	<input type="checkbox"/> rosszul viseli

A válaszok túlsúlya:
 „A” válaszok – a szimpatikus idegrendszer hatása van túlsúlyban (.... válasz)
 „B” válaszok – a paraszimpatikus idegrendszer hatása van túlsúlyban (.... válasz)

delkezésünkre. Az elmúlt évtizedekben – nemkívánatos mellékhatásaikra is tekintettel – használatuk fokozatosan visszaszorult, és alkalmazási területük is jelentősen beszűkült (32).

A vérnyomás-szabályozás szempontjából fontos imidazolin-1-receptorok központi idegrendszeri (főleg a rostroventrolateralis medullában) stimulációja perifériás vasodilatációhoz, vérnyomáscsökkenéshez vezet. Az ehhez a receptorhoz kötődő készítmények (rilmenidin, moxonidin és részben a clonidin) stimuláló hatásuk (agonisták) miatt – a perctér fogat lényegi változása nélkül – vezetnek a perifériás ellenállás csökkenéséhez, a vérnyomás mérséklődéséhez (33) (5. ábra).

Centrális hatású vérnyomáscsökkentő készítmények

Az SNS-aktivitást befolyásolhatjuk a központi idegrendszer szintjén is. Ilyen hatásmóddal működtek az első generációs központi hatású antihypertensív szerek, mint például a clonidin, amely hatásos sympatholyticus gyógyszernek bizonyult (34), de hazánkban nincs forgalomban. A clonidin az alfa-2-adrenoreceptorokon keresztül gátolja a ventrolateralis medullában található szimpatooexcitatorikus neuronokat. A guanfacin egy centrálisan ható alfa-2-receptor-agonista, amely a szimpatikus aktiváció mérséklésével fejti ki vérnyomáscsökkentő hatását. A vérnyomáscsökkentő hatásához hozzájárulhat, a bradikardizáló hatásért pedig a perifériás preszinaptikus alfa-2-receptorok izgatása a felelős. A guanfacin mind a centrális, mind a perifériás szinapszisokban csökkenti a noradrenalin felszabadulást, amelynek következtében mérséklődik a teljes perifériás ellenállás és a szívfrekvencia (35). Megjegyzendő, hogy e gyógy-

szercsoportba tartozó készítmények alkalmazása esetén gyakran jelentkeznek központi idegrendszeri mellékhatások, mint például szedatív hatás, szájszárazság, amelyek miatt világszerte visszaszorult klinikai alkalmazásuk.

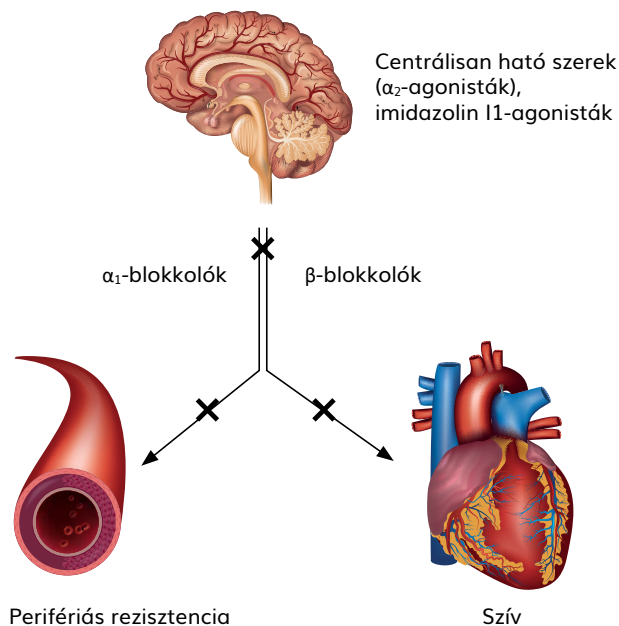
A második generációs, centrálisan ható gyógyszer, a rilmenidin (I1-receptor-agonista) dóziszfüggő módon, hatékonyan csökkenti a szimpatikus idegrendszeri aktivitást az agytörzsi, a perifériás és a renalis I1-imidazolin-receptorokon kifejtett agonista hatása miatt, amelyek mérsékelik mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást. A rilmenidin úgy tartja fenn antihypertensív hatását, hogy csökkenti a teljes perifériás ellenállást, de eközben nem változik a perctér fogat. Nem okoz szívizomkontraktilitás-változást és idősekben orthostaticus hypotoniát sem, továbbá nem befolyásolja a szívfrekvencia terhelésfüggő változását sem, miközben bizonyítottan fokozza a baroreceptor-reflex szenzitivitását (36). Állatkísérletes modellekben – a centrális imidazolinreceptorokon keresztül – a rilmenidin csökkentette a centrálisan kiváltott súlyos ventricularis tachyarrhythmiákat a szimpatikus aktivitás szintjének csökkentése útján (37, 38) (6. ábra).

A stresszre adott válasz csökkentése rilmenidinnel

Egy vizsgálatban az atenololt hasonlították össze a rilmenidinnel, hogy hypertóniásokban pszichés és mentális stresszre milyen hatást fejtenek ki. Az eredmények azt igazolták, hogy mindkét gyógyszer hasonló antihypertensív hatást fejtett ki nyugalomban, a mentális stressz és a fizikai terhelés alatt (39). Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált, crossover vizsgálatban

a kis dózisu (0,5 mg) rilmenidin gátolta a fizikai és mentális stresszre jelentkező hemodinamikai választ (a szisztolés és diasztolés vérnyomás-emelkedést, a szívfrekvenciát). Figyelemre méltó, hogy a fizikai stressz során a rilmenidin nem befolyásolta a terheléses kapacitást (40).

5. ábra. A szimpatikus idegrendszer aktivitását centrálisan és perifériásan befolyásoló gyógyszercsoportok



A rilmenidin a terápiahűség tükrében

Az antihypertensív terápiára szoruló beteg adherenciája alapvető fontosságú a vérnyomás céltartományban tartása és hosszabb távon a cardiovascularis szövödmények elkerülése érdekében. Nemzetközi vizsgálatok szerint az ARB-k ren-

delkeznek a legjobb terápiahűséggel a vérnyomáscsökkentő hatóanyagcsoportok közül. Egy hazai vizsgálatban hasonlóképpen az ARB-k végeztek az élen, ugyanakkor a második helyen a rilmenidin végzett – az ACE-gátlók előtt – az egyéves perzisztenciavizsgálatban (41).

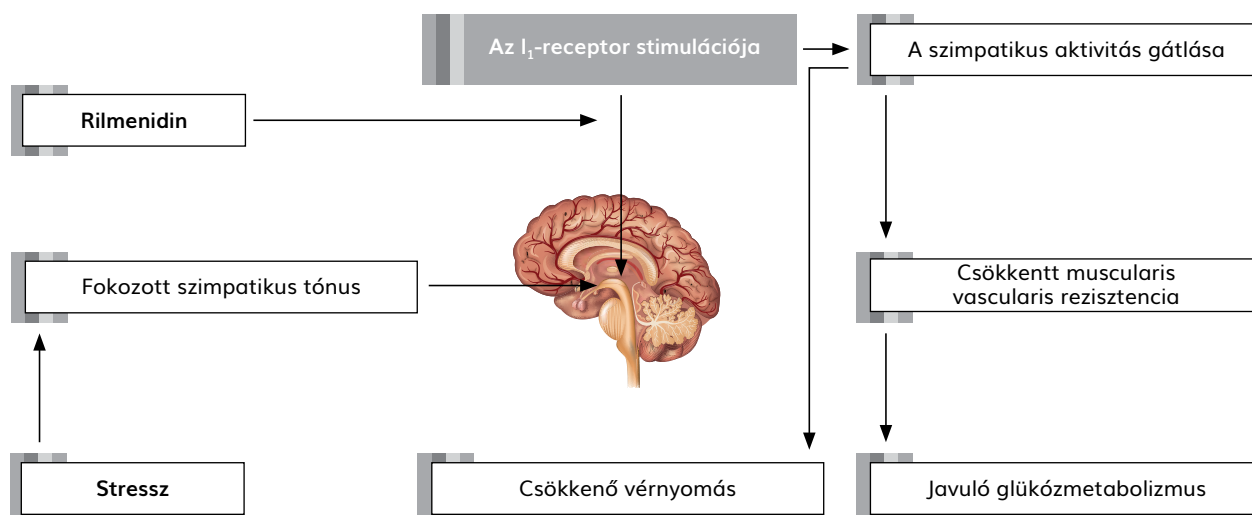
A rilmenidin a hazai hypertoniaajánlásban

A Magyar Hypertonia Társaság (2018) ajánlása (42) több helyen foglalkozik az imidazolin-I-1-receptor-agonistáknak (rilmenidin, moxonidin) a hypertonia kezelésében elfoglalt helyével. Megemlíti, hogy az imidazolin-I-1-receptor-agonisták csökkentik a fokozott szimpatikus tónust és az inzulinrezisztenciát, ezért a metabolikus szindróma, illetve az egyéb sympathicotoniával járó hypertoniákban különösen ajánlottak. Az imidazolin-I-1-receptor-agonisták kedvező metabolikus hatásai miatt diabeteses hypertoniásokban is ajánlott. Időskorban is előnyösen befolyásolják a sympathicotoniát. Krónikus vesebetegségben a dializált betegeknél gyakori a sympathicotonia, amely növeli a vesepló kezelésben részesülő betegek halálozását. A fokozott szimpatikus tónust csökkenthetjük kombinált alfa- és béta-blokkoló terápiával, de ennek kiegészítésére javasolják az imidazolin-I-1-receptor-agonistákat.

Összefoglalás

A hypertonia kialakulásához hozzájárulhat a krónikus stressz, amely a szimpatikus aktivitás fokozása miatt fejti ki káros hatásait. A hypertonia minden stádiumában emelkedett a szimpatikus idegrendszer aktivitása, és főleg a magasvérnyomás-betegség kezdeti stádiumában figyelhetők meg a fokozott szimpatikus aktivitás jelei, tünetei. A magasvérnyomás-betegség kezelésére számos hatóanyagcsoport áll rendelkezésre. A centrálisan ható első generációs vegyületek – mellékhatásaik miatt – már visszaszorultak a mindennapos gyakorlatban. A második generációs, imidazolin-11-receptor-agonista rilmenidin érdemi mellékhatások nélkül, hatásosan alkalmazható enyhe és mérsékelt hypertoniában. Az MHT legfrissebb ajánlásában számos kísérő betegség esetén ajánlja az imidazolin-I-1-receptor-agonistákat.

6. ábra. A rilmenidin hatása a stressz indukálta fokozott szimpatikus aktivitásra



Irodalom

1. Vitrai J, Bakacs M, Varsányi P. Hazai egészség-pillanatkép, 2017. Egészségfejlesztés 2017;58(4):59-75. <https://doi.org/10.24365/ef.v58i4.211>
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet 2021;398:957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8) <https://www.ksh.hu/ffi/1-12.html> (hozzáférés: 2022. 04. 04.)
4. Kékes E, Barna I, Taiki Tennó, Dankovics G. A vérnyomásértékek és a magas vérnyomás incidenciájának változása a magyar felnőtt populációban 2021–2018 között, a hazai népegészségügyi szűrés adatai alapján. IME 2021;(20)1:16-27. <https://doi.org/10.53020/IME-2021-103>
5. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2:265-273. <https://doi.org/10.1097/00041552-199303000-00014>
6. Iaccarino G, Barbato E, Cipoletta E, Fiorillo A, Trimarco B. Role of the sympathetic nervous system in cardiac remodeling in hypertension. Clin Exp Hypertens 2001;23:35-43. <https://doi.org/10.1081/CEH-100001195>
7. Hall JE, da Silva AA, Brandon E, Stec DE, Ying Z, Jones DW. Comprehensive hypertension. Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 2007.
8. Lindgren P. Localization and function of the medullary vasomotor center in infracollicularly decerebrated cats. Circ Res 1961;9:250-55. <https://doi.org/10.1161/01.RES.9.2.250>
9. Riganello F, Prada V, Soddu A, di Perri C, Sannita WG. Circadian Rhythms and Measures of CNS/Autonomic Interaction. Int J Environ Res Public Health 2019;16(13):2336. <https://doi.org/10.3390/ijerph16132336>
10. Gentile CL, Orr JS, Davy BM, Davy KP. Modest weight gain is associated with sympathetic neural activation in nonobese humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292(5):R1834-8. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00876.2006>
11. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 1986;61:1081-90. PMID: 3310065.6
12. Simonyi G, Kollár R. Elhízás és hypertonia. Orv Hetil 2013;154:1736-42. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29738>
13. Cannon WB. Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. Psychological Review 1931;38:281-95. <https://doi.org/10.1037/h0072957>
14. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. Am Fam Physician 2015;91:617-24. PMID: 25955736.
15. White WB, Baker LH. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with panic disorder. Arch Intern Med 1987;147:1973-5. PMID: 3675099. <https://doi.org/10.1001/archinte.147.11.1973>
16. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J Hypertens 2000;13(6 Pt 2):1125-122S. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(00\)00228-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(00)00228-4)
17. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Somerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. Circulation 2003;108:560-65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6>
18. Julius S, Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. Blood Press Suppl 1998;3:5-13. <https://doi.org/10.1080/080370598438410-1>
19. Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. Curr Opin Cardiol 2004;19:2-11. <https://doi.org/10.1097/00001573-200401000-00003>
20. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. Mayo Clin Proc 2002;77:45-54. <https://doi.org/10.4065/77.1.45>
21. Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. Drugs 1999;58(5):799-812. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958050-00003>
22. Gerin W, Chaplin W, Schwartz JE, et al. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. J Hypertens 2005;23:279-84. <https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00009>
23. Vrijkotte TG, van Doornen LJ, de Geus EJ. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. Hypertension 2000;35:880-86. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.4.880>
24. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. Gen Psychiatr 2020;33(2):e100213. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>
25. Cheng SKW, Wong CW, Tsang J, Wong KC. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Psychological Medicine 2004;34:1187-95. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002272>
26. Research Public perceptions, anxiety, and behaviour change in relation to the swine flu outbreak: cross sectional telephone survey. BMJ 2009;339:b2651. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2651>
27. The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease Cambridge Scholars Publishing, Newcastle upon Tyne, UK (Taylor, 2019)
28. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. J Anxiety Disord 2020;70:102196. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102196>
29. Julius S, Schork N, Schork A. Sympathetic hyperactivity in early stages of hypertension: the Ann Arbor data set. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12(Suppl3):S121-9. PMID: 2467097. <https://doi.org/10.1097/00005344-198800120-00017>
30. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie Galén, 1. vyd., Acta Univ Palacki Olomouc Fac Med 1988;118:159-278.
31. Zwieter PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. Clin Exp Hypertens 1999;21:859-73. <https://doi.org/10.3109/10641969909061015>
32. Ernsberger P, Damon TH, Graff LM, Schäfer SG, Christen MO. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I1-imidazoline sites. J Pharmacol Exp Ther 1993;264(1):172-82. PMID: 8380858. <https://doi.org/10.1097/00005344-199220004-00002>
33. Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. Drugs 1999;58(5):799-812. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958050-00003>
34. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. Clin Drug Investig 2016;36(1):1-25. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0336-0>
35. Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. Am J Hypertens 2001;14(11 Pt 2):322S-324S. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02239-7](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02239-7)
36. Roegel JC, Yannoulis N, De Jong W, Monassier L, Feldman J, Bousquet P. Inhibition of centrally induced ventricular arrhythmias by rilmenidine and idazoxan in rabbits. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1996;354:598-605. <https://doi.org/10.1007/BF00170834>
37. Mammoto T, Kamibayashi T, Hayashi Y, et al. Antiarrhythmic action of rilmenidine on adrenaline-induced arrhythmia via central imidazoline receptors in halothane-anaesthetized dogs. Br J Pharmacol 1996;117:1744-8. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15348.x>
38. Panfilov V, Morris AD, Donnelly R, Scemama M, Reid JL. The effects of rilmenidine and atenolol on mental stress, dynamic exercise and autonomic function in mild to moderate hypertension. Br J Clin Pharmacol 1995;40:563-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb05801.x>
39. Teixeira de Castro RR, Tibiriçá E, de Oliveira MA, Moreira PB, Catelli MF, Rocha NN, et al. Reduced hemodynamic responses to physical and mental stress under low-dose rilmenidine in healthy subjects. Cardiovasc Drugs Ther 2006;20(2):129-34. <https://doi.org/10.1007/s10557-006-7653-8>
40. Persistence of rilmenidine therapy compare to angiotensin converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers in hypertension. The PEAK study e354 J. Hypertension 2016;34(e-Suppl2):e354. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000492381.73596.b6>
41. Farsang Cs, Járjai Z (szerk.). A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertóniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(Suppl. 5):S1-S36.

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

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Bal kamrai remodelláció és a szívelégtelenség típusainak echokardiográfiás megítélései

HATI Krisztina

Karolina Kórház és Rendelőintézet, Kardiológia-Hypertonia Decentrum, Mosonmagyaróvár

ÖSSZEFOGLALÁS – A szívizmot ért ártalmakra a szív különböző változásokkal válaszol, amelyet komplex folyamatok szabályoznak. Ha az ártalom irreverzibilis, akkor az alkalmazkodásként induló változások krónikussá válhatnak, és tartósan ronthatják a szívfunkciót. A szerző az alábbiakban részletezi a bal kamra patológiás átépülését, amely szívelégtelenséghez vezethet. Kitér a szívelégtelenség típusaira a legújabb ajánlások alapján, illetve bemutatja azokat az echokardiográfiás vizsgálómódszereket, amelyekkel a szív diasztolés, szisztolés és jobb kamrai funkcióját megíthetjük.

Kulcsszavak: bal kamrai remodelláció, szívelégtelenség, echokardiográfia

Echocardiographic judgment of the left ventricular remodelling and heart failure's types

Hati K.

Summary – The heart responds to the damage to the heart muscle with various changes that are regulated by complex processes. If the harm is irreversible, changes that begin as an adaptation can become chronic and permanently worsen heart function. The author details below the pathological remodelling of the left ventricle that can lead to heart failure. It covers the types of heart failure based on the latest recommendations and presents the echocardiographic examination methods that can be used to assess the diastolic, systolic and right ventricular function of the heart.

Keywords: left ventricular remodelling, heart failure, echocardiography

Levelezési cím:

Dr. Hati Krisztina,
Karolina Kórház és Rendelőintézet;
9200 Mosonmagyaróvár,
Régi Várház tér 2–4..
E-mail: anitszirk22@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.013>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):104-9.

Bevezetés

A cardiovascularis betegségek száma ugrásszerűen emelkedik, amelynek következtében a krónikus szívelégtelenség is egyre nagyobb terhet ró az egészségügyre. A szívbetegségek közös végső prognosztikai útja szívelégtelenséghez vezet, amelynek ötéves mortalitása az 50%-ot is elérheti.

A bal kamra a különféle ártalmakra többféle válaszreakcióra képes, amelyet patológiás remodellációnak nevezünk. Ez a szívizomsejtekben végbemenő komplex transzkripcionális, jelátviteli, strukturális, elektrofiziológiai és funkcionális folyamatok tetőzésének az eredménye. A bal kamra egyéb sejtes összetevői, mint a fibroblastok, a kiserek simaizomsejtjei, vascularis endothelsejtek és a fehérvérsejtek mind hozzájárulnak a patológiás átépüléshez. A káros hatásokra adott válaszreakciók csak rövid távú hasznot hoznak, hosszú távon maladaptívak, és elősegítik a cardiovascularis morbiditást és mortalitást (1).

A szívelégtelenség definíciója

A szívelégtelenség egy klinikai szindróma, amelyet típusos tünetekkel és fizikális eltérésekkel jellemezhetünk. Tünetei lehetnek a nehézlégzés, bokaduzzanat, gyengeség; a fizikális elté-

rések közül a pulmonalis szörtyözörek, oedemák, emelkedett jugularis vénás nyomás emelhetők ki (2).

Strukturális és funkcionális kardiális eltérések eredményeképpen nyugalomban vagy terhelésre csökkent a bal kamrai kiáramlás és/vagy emelkedik az intrakardiális nyomás, amely szívelégtelenséget hoz létre (2).

Egyéb cardiovascularis betegségek (például pulmonalis hypertonia, billentyűbetegségek, pericardiumbetegségek) detektálható bal kamrai myocardium betegség nélkül is tudnak szívelégtelenséget okozni.

Extrakardiális okok (például tüdőbetegségek, májbetegség, anaemia) is járhatnak hasonló tünetekkel, illetve ronthatják a már meglévő szívelégtelenség-szindrómát (2).

Balkamra-hypertrophia előfordulása

A Framingham study óta ismert, hogy egészséges populáción belül a balkamra-hypertrophia aránya nagy. A balkamra-hypertrophia echokardiográfiás megítélése megbízhatóbb és prevalensebb volt az EKG-val történő megítéléshez képest. A vizsgálati kritérium szerint az izomtömeg/magasság arányát tekintve nőknél 17,4%, férfiak között 24%-os volt a tünetmentes balkamra-hypertrophia előfordulása (3).

Balkamra-remodelláció kialakulása

A szívét érő hemodinamikai ártalom hatására a szerv három úton tud kompenzálni. A Frank–Starling-mechanizmus alapján a keresztidák képződésére a szív nagyságát tekintve limitáltak a lehetőségek, és a neurohormonális folyamatok kialakulása is lassú, krónikus folyamat. Harmadik lehetőségként az izomtömeg növekedése tudja leggyorsabban kompenzálni a hemodinamikai túlterhelést. A szívizom-hypertrophia elsősorban a szívizomsejtek hypertrophiáját jelenti, és nem a hyperplasiát, ugyanis a cardiomyocyták születés után gyorsan differenciálódnak (4).

– Nyomásterhelésre (mint például az aortastenosis, hypertonia) a sarcomerek és a myocyták szélessége növekszik, amely a bal kamra falvastagodását okozza. Ez a remodeláció koncentrikus hypertrophiát eredményez, növelve a falvastagság/kamraüreg arányát.

– Volumenterhelésre (mint például krónikus aortaregurgitatio, mitralis regurgitatio, anaemia) a sarcomerek replikációjával a myocyták hossza növekszik, és ez a kamrai volumen fogja emelni (dilatáció). Az excentrikus hypertrophia (falvastagság/kamraüreg aránya csökken) először kompenzatórikus, amellyel a bal kamra biztosítani tudja a szükséges verővolumen. A krónikus hypertrophia azonban káros lehet, mert szívelégtelenséget és korai szívhalált provokálhat.

A hypertrophia a mechanikai szignálokon és feed-backeken keresztül tökéletesen van szabályozva, a radius, az izomfalvastagság és a nyomásváltozások vezénylése mellett a falra ható stressz állandó, normalizált maradhat. Laplace-törvény szerint: a nyomás \times kamra sugara/2 \times falvastagság kiegyenlített.

Néhány betegségben ettől eltérő változások alakulhatnak ki.

Nagy kiterjedésű myocardialis infarctusban a maradék myocardium a volumenterhelésre kitérüléssel válaszol, amely a bal kamrai izomtömeget jelentősen emeli. A kezdeti dilatáció a stroke-volumen fenntartásában kompenzatórikus (Starling-törvény), de gyakran adverse remodeláció következik be, a bal kamra gömbszerű lesz, a fal stressz megnő, állandósítva a tárgulatot (4, 5).

Idősebb hypertóniás vagy aortastenosisos betegnél (különösen nőknél) a balkamra-hypertrophia extrém, a fal stressz csökkent, és az ejekciós frakció szupernormális lehet (4).

Fiziológiás remodeláció két esetben valósulhat meg, az első tréning hatására, a másik terhességben. Az „atlétaszív” ritkán patológiás mértékű és irreverzibilis, de a tréning befejezése után általában visszafejlődik a hypertrophia (6, 7).

A bal kamrai relatív falvastagság (RWT) és a bal kamrai tömegindex (LVMI) alapján jól szemléltethetők a geometriai változások a bal kamrában (1. ábra).

A szívelégtelenség típusai

A korábbi szisztolés és diasztolés típusú szívelégtelenség fogalma helyett 2016-tól jól definiált nomenklatúrát használunk a szívelégtelenség osztályozására, amelynek alapkritériuma az ejekciós frakció (EF) mérésén alapul, kiegészítve egyéb klinikai és strukturális tényezőkkel (2).

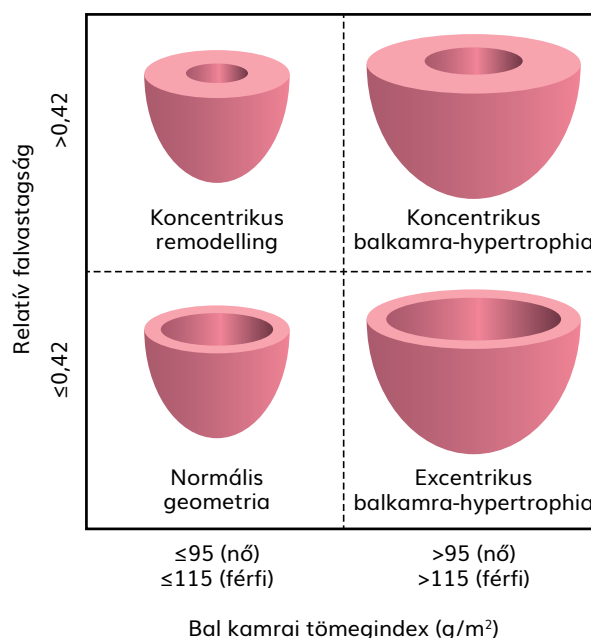
A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) kritériumához a még mindig korlátozottan hozzáférhető emelkedett natriureticus peptid szinten kívül több diasztolés funkcióra

vonatkozó paraméter is tartozik. A diasztolés funkció megítélése echokardiográfias módszerrel történik, a pulztilis Dopplerrel mért mitralis beáramlási görbe és mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata alapján (6).

A szürke zóna mildly reduced (HFmrEF) a 41–49% közötti ejekciós frakciójú szívelégtelenség, amelyben a diasztolés funkciózavarra utaló eltéréseket ugyanúgy azonosítani kell.

A csökkent pumpafunkciójú szívelégtelenségben (HFrEF) a 40% alatti ejekciós frakció a mérvadó, amely számos szívizomért károsodástól származhat. Mortalitás tekintetében a legrosszabb prognózisú szívelégtelenség (1. táblázat). (A HFrEF éves mortalitása 19% a megtartott pumpafunkciójú szívelégtelenség 9%-ához képest) (2).

1. ábra. Bal kamrai remodeláció típusai



1. táblázat. A szívelégtelenség típusai

Kritériumok	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1.	tünetek és klinikum	tünetek és klinikum	tünetek és klinikum
2.	EF \leq 40%	EF 41–49%	EF \geq 50%
3.	–	–	– emelkedett natriureticus peptid szint – strukturális/funkcionális szívbetegség, a diasztolés diszfunkció jeleivel/ emelkedett bal kamrai töltőnyomással

A diasztolés funkció echokardiográfias megítélése

Balkamra-hypertrophia

A balkamra-hypertrophia a septalis és hátsó falon mért falvastagsággal jellemezhető, amelynek normálértéke $<1,0$ cm. Enyhe

és határértékű megvastagodás az 1,0 és 1,2 cm közötti falvastagság. 1,2 cm-nél vastagabb már egyértelmű hypertrophiának tekinthető (2. ábra). A bal kamrai tömegindexet (LVMI) nőknél a 95 g/m²-es, férfiaknál a 115 g/m²-es értéktől tekintjük kórosnak.

2. ábra. LVH meghatározása



Bal pitvar megnagyobbodása

A bal pitvari megnagyobbodás méréséhez bal pitvari volumenmérést végzünk (LAVI), amely 34 ml/m² értéktől kóros. Ezenkívül parasternalis hosszszelvényből M-módban a pitvari átmérő 40 mm felett, illetve pitvar/aortagyök arány 1,3 felett kóros (3. ábra).

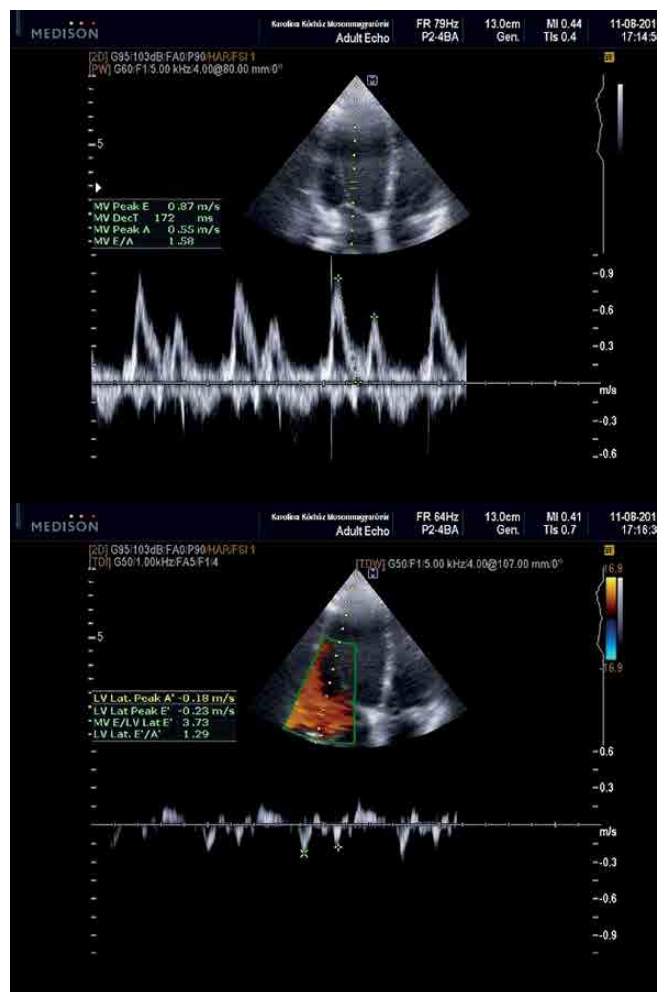
3. ábra. Bal pitvari volumen meghatározása



Normális mitralis beáramlás

Normális diasztolés funkciónál az E/A 1 és 1,5 közötti, és a mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata is E_a/A_a 1 feletti, és E_a 8 cm/s-nál kisebb (4. ábra).

4. ábra. Normális mitralis beáramlás pulzatilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a lateralis mitralis anuluson



Relaxációs zavar

A relaxációs zavar a legenyhébb fokú diasztolés diszfunkció, amelynél emelkedett töltőnyomás még nem észlelhető. Kritériuma szerint a mitralis beáramlási görbéből számított E/A < 1, és a mitralis anulusban szöveti Dopplerrel mért E/E_a < 8 (5. ábra).

Pseudonormalizált mitralis beáramlás

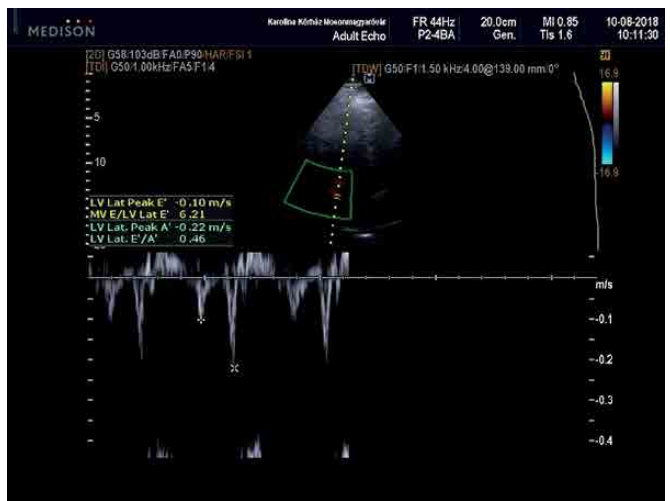
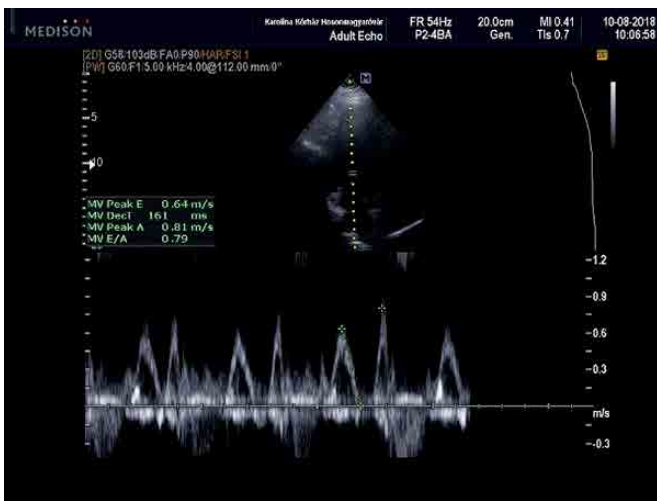
A diasztolés funkciózavarok következő súlyossági fokozata a pseudonormalizált mitralis beáramlás, ahol már emelkedett töltőnyomás is észlelhető, ennek megfelelően az E-A arány visszafordult, 1–1,5 közötti, E/E_a még 15 alatt marad (6. ábra).

Restriktív beáramlás

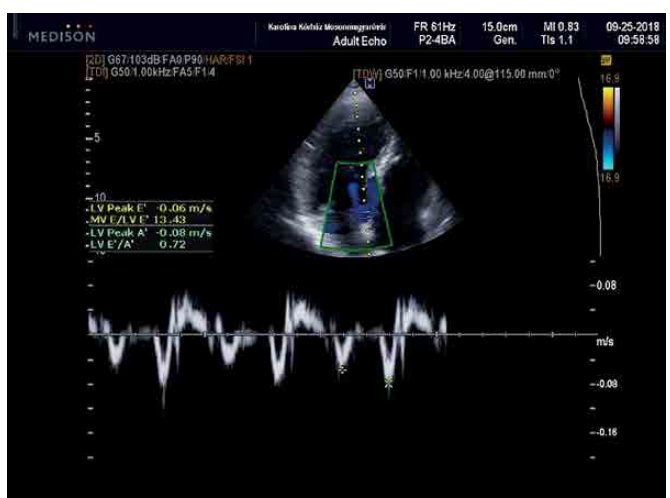
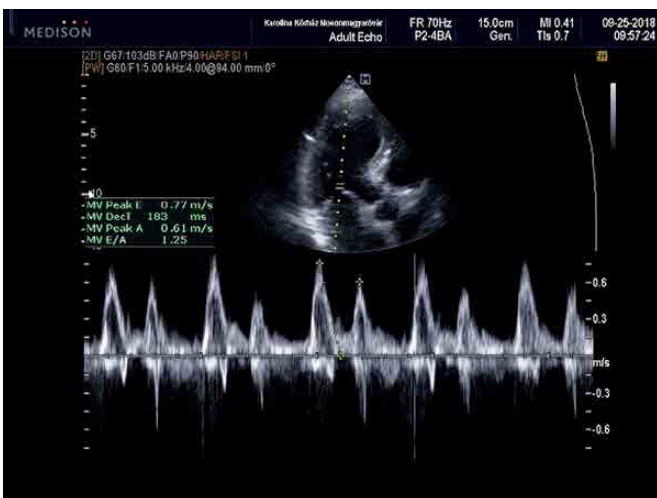
A legsúlyosabb diasztolés diszfunkció a restriktív telődés, amelyben egyértelműen magas töltőnyomás jeleként E/A 1,5 feletti és E/E_a 15 feletti a septalis anuluson, és 12 feletti a lateralis anuluson mérve (6).

Pitvarfibrillációban csak a mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata alapján véleményezhető a diasztolés funkciózavar (7. ábra).

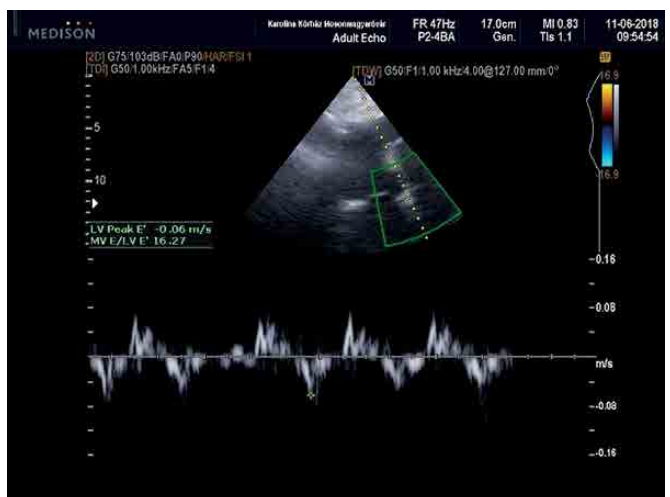
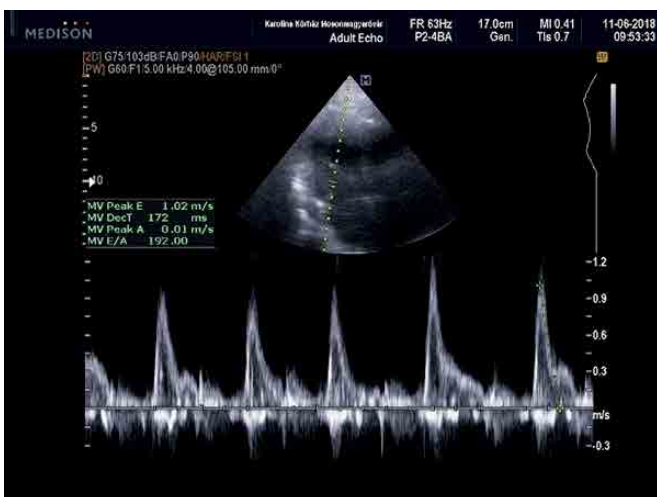
5. ábra. Relaxációs zavar pulzatilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a lateralis mitralis anuluson



6. ábra. Pseudonormalizált mitralis beáramlás pulzatilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a septalis mitralis anuluson



7. ábra. Restriktív beáramlás pulzatilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a septalis mitralis anuluson



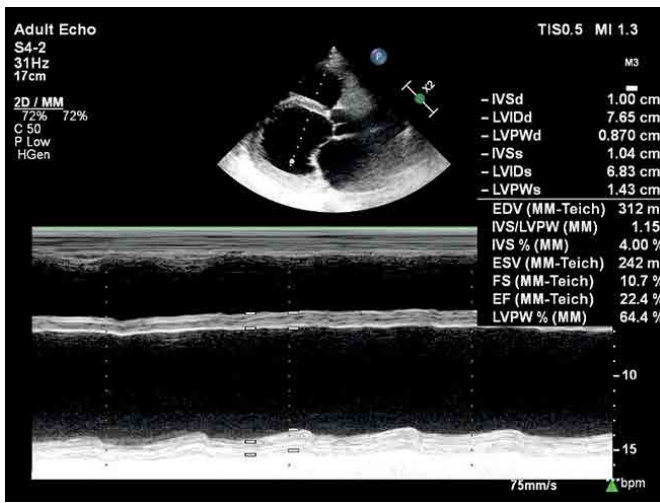
A szisztolés balkamra-funkció echokardiográfiás megítélése

A bal kamra szisztolés funkcióját többféle módszerrel tudjuk meghatározni.

Teichholz-képlet

Parasternalis hossz vagy rövid metszetből Teichholz-képlet alapján, amely a bal kamra végdiasztolés és végszisztolés átmérőiből számolja a pumpafunkciót (8. ábra).

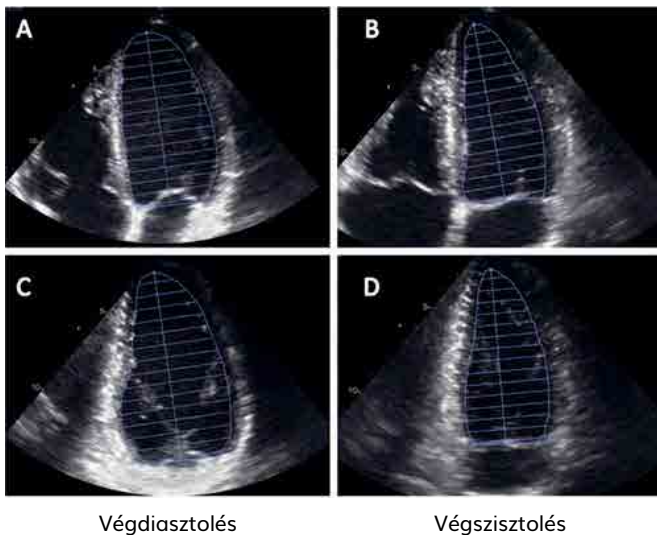
8. ábra. Szisztolés funkció meghatározása Teichholz-képlettel



Simpson-módszer: biplán térfogatmérés

Az endokardiális határvonal identifikálása után planimetrizálást követően a hosszú tengely mentén a Simpson-módszernek megfelelően az azonos magasságú cilinderek összeadása (9. ábra).

9. ábra. Ejekciós frakció meghatározása Simpson-módszerrel



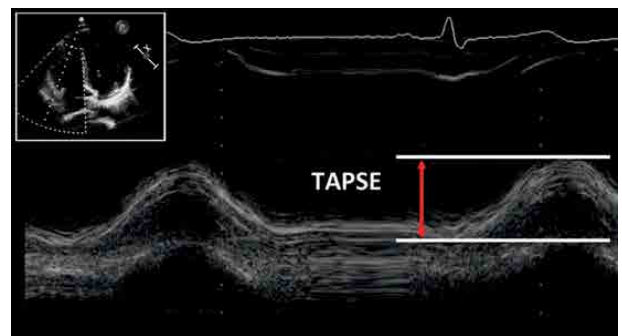
A jobbkamra-funkció és a pulmonalis szisztolés nyomás echokardiográfiás megítélése

A szívéltelenség diagnózisához nélkülözhetetlen a jobb kamra volumenterhelésének és a jobb kamra szisztolés funkciójának meghatározása (2).

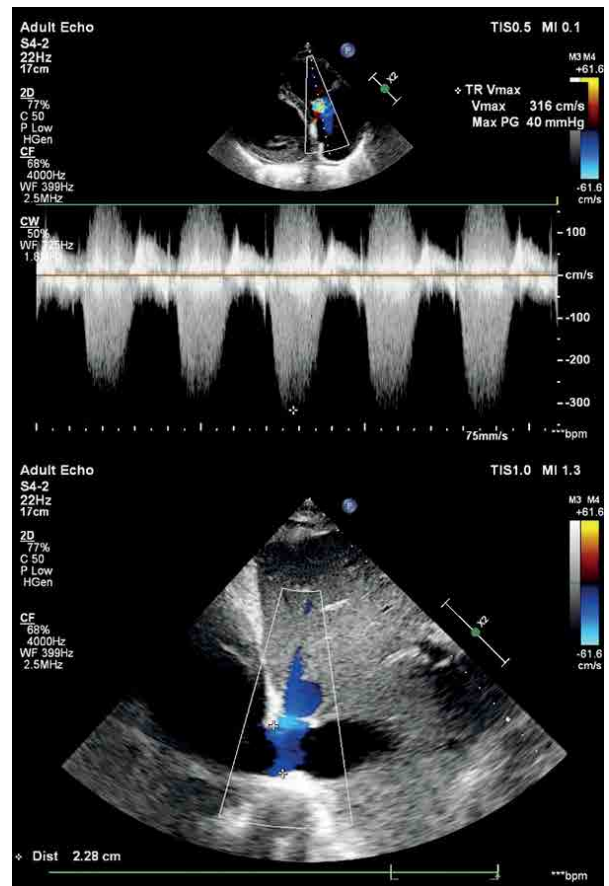
TAPSE

A tricuspidalis anulus szisztolés előmozdulásának mérése M-móddal. 17 mm alatti érték jobbkamra-diszfunkcióra utal (10. ábra).

10. ábra. TAPSE mérése



11. ábra. Tricuspidalis regurgitációs sebesség mérése folyamatos hullámú Dopplerrel és a vena cava inferior tágasságának mérése subcostalis metszetből



Szisztolés pulmonalis artériás nyomás becslése

A szisztolés pulmonalis nyomást a tricuspidalis billentyű regurgitációs jetjéből számítjuk, folyamatos hullámú Dopplerrel mérve, és hozzáadjuk a becsült jobb pitvari nyomást, amelyre a vena cava inferior tágasságából és belégzésre bekövetkező átmérőváltozásából (+5-20 Hgmm) következtünk (11. ábra).

Konklúzió

A szívizmot ért ártalmakra a szív különböző változásokkal válaszol, amelyet komplex folyamatok szabályoznak. Ha az ártalom irreverzibilis, akkor az alkalmazkodásként induló változások krónikussá válhatnak, és tartósan ronthatják a szívfunkciót. A remodellációs mechanizmusok minden típusa a folyamat előrehaladtával képes szívelégtelenséget provokálni, és ez csökkent pumpafunkciójú szívelégtelenségnél és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségnél egyaránt előfordul, csak a mortalitásban észlelhető közöttük különbség. Az echokardiográfia jó támpontot tud adni a differenciáldiagnosztikához és a szívelégtelenségre utaló eltérések korai kimutatásához.

Irodalom

1. Min Xie, Burchfield JS, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms. *Circulation* 2013;128(4):388-400. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl6):S135-S140. <https://doi.org/10.1097/00005344-198700106-00018>
4. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.4.470>
5. Cokkinos DV, Belogiannas C. Left Ventricular Remodelling: A Problem In Search Of Solutions, *European Cardiology Review* 2016;11(1):29-35. <https://doi.org/10.15420/ocr.2015:9:3>
6. Galderisi M. Diagnosis and Management of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Hypertensive Patient, *American Journal of Hypertension*, advance online publication 2010. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.235>
7. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med* 2009;43:649-56. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.054726>

REFERÁTUMOK

A karok közötti vérnyomáskülönbség az artériamerevség, az arteriosclerosis jele, de nem a coronariakalcium-felzaporodásé

Seung-Jae Lee, et al. Association of inter-arm systolic blood pressure differences with arteriosclerosis and atherosclerosis: A cohort study of 117,407 people. *Atherosclerosis* 2021. dec. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.003>

A kar-boka pulzushullám-sebességet és a coronariakalcium-leakodást a Kangbuk Samung Health Study keretében 117 ezer személyen mérték és a mindkét kar vérnyomásértékeivel vetették össze. A karok közötti szisztolés vérnyomás különbségének átlaga 3,09±2,83 Hgmm volt, 6 Hgmm a 90%-nál, 8 Hgmm a

95%-nál, 10 Hgmm a 97%-nál. Kizárva a hypertóniás, diabeteses és a cardiovascularis betegeket, a vérnyomáskülönbség nem korrelált a kalciumlerakodással. Viszont az 1400 cm/mp-nél gyorsabb pulzushullám esetén 1,39 (nők) és 1,31 (férfiak) az esély a nagy vérnyomáskülönbségre a karok között.

A hagyományos kínai testgyakorlatok hatása a hypertóniások életminőségére

Yang Song, Jialin Li, Biró István et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021 jan 21. <https://doi.org/10.3389/fcmv.2020.627518>

Három angol nyelvű és egy kínai adatbázisban 13 közleményt találtak 1361 beteggel, 10-ben a tajcsi, háromban a Qigong – beleértve a Dongeui Qingong, Yijinjing és Wuqinxin ágakat – szerepelt. A heterogenitás mellett is az derült ki, hogy a kezelés eredményes

lehet a 36 tételes SF-36 fizikai és mentális komponensére. Heti öt-nyolc, 30-50 perces egyszerűsített tajcsi 24 forma volt a leginkább alkalmazott gyakorlatsor.

Apor Péter

TÁRSASÁGI HÍREK

A hypertoniás beteg ellátása 2022-ben az új európai ajánlás alapján

Online továbbképzés

Időpont: 2022. május 20.

Helyszín: online (elérése: www.oftex.hu – előzetes regisztrációt követően)

Részletes program:

8:15	30	A hypertonia patomechanizmusa – újdonságok az alap kutatásból	Dr. Rosivall László, az MTA doktora, egyetemi tanár
8:45	30	A hypertonia epidemiológiája és klasszifikációja. A rizikóbecslés jelentősége és módja hypertoniás betegek esetében	Dr. Nemcsik János PhD, egyetemi tanársegéd
9:15	30	A vérnyomás mérése. A fehérképeny- és az álcázott hypertonia	Dr. Járai Zoltán PhD, med. habil, címzetes egyetemi tanár
10:00	30	Hypertonia mediálta szervkárosodások – 1. rész. A szív. A hipertenzív szívbetegség	Dr. Benczúr Béla, c. egyetemi docens
10:30	30	Hypertonia mediálta szervkárosodások – 2. rész. Az erek. Vascularis betegségek és hypertonia	Dr. Farkas Katalin PhD, főorvos
11:00	30	Hypertonia mediálta szervkárosodások – 3. rész. Az agy. Cerebrovascularis betegségek és kognitív funkció hypertoniában	Dr. Farsang Csaba, az MTA doktora, egyetemi tanár
11:30	30	Hypertonia mediálta szervkárosodások – 4. rész. A vese. Hypertonia és krónikus vesebetegség	Dr. Kovács Tibor PhD, med. habil, egyetemi tanár
12:45	30	Vérnyomáscsökkentő kezelés indikációja, célértékek. Nem farmakológiai kezelés (életmód, sóbevitel, alkohol, diéta, fizikai aktivitás, dohányzás)	Dr. Barna István PhD, med. habil, egyetemi docens
13:15	30	A gyógyszeres kezelési stratégiák – 1. rész. Általános elvek	Dr. Farsang Csaba, az MTA doktora, egyetemi tanár
13:45	30	A gyógyszeres kezelési stratégiák – 2. rész. Gyógyszeres algoritmusok nem komplikált hypertonia és társbetegséggel szövődött hypertonia esetében	Dr. Páll Dénes, az MTA doktora, egyetemi tanár
14:15	30	Rezisztens és szekunder hypertoniák	Dr. Alföldi Sándor PhD, főorvos
15:00	30	Hypertoniás sürgősségi állapotok	Dr. Légrády Péter PhD, med. habil, egyetemi docens
15:30	30	Nők hypertoniája	Dr. Várbíró Szabolcs, az MTA doktora, egyetemi tanár
16:00	30	Hypertonia gyermekkorban	Dr. Mikes Bálint PhD, egyetemi tanársegéd
16:30	10	Tesztvizsga	Dr. Járai Zoltán PhD, med. habil, címzetes egyetemi tanár

MANET XXXVII. Naggyűlése

Időpont: 2022. június 23–25.

Helyszín: PTE ÁOK Új Elméleti Tömbje (7624 Pécs, Szigeti út 12.)

Fontos határidők:

- 2022. április 30.
 - Kedvezményes regisztráció fizetési határideje
- 2022. május 23.
 - Szállásfoglalás befizetési határideje
- 2022. június 12.
 - Részvétel lemondási határideje

További részletek, online regisztráció a naggyűlés weboldalán: www.manet.hu

Magyar Hypertonia Társaság XXIX. Kongresszusa

Időpont: 2022. szeptember 15–17.

Helyszín: Hotel Azúr, Siófok (8600 Siófok, Erkel F. u. 2/C)

Fontos határidők:

- 2022. június 1. – Absztrakt beküldési határidő
- 2022. június 30. – Kedvezményes regisztráció fizetési határideje
- 2022. szeptember 1. – Részvétel lemondási határideje
- 2022. szeptember 9. – Online jelentkezési határidő

A hypertoniával kapcsolatos legfrissebb tudományos eredmények ismertetése a hypertonia hazai és nemzetközi specialistái, valamint a társszakmák képviselői bevonásával.

A kongresszusra való jelentkezés (regisztráció), a szállás megrendelése elektronikus úton lehetséges, az MHT és a szervezőiroda honlapján keresztül. A honlapok elérhetősége: <http://www.hypertension.hu>, vagy <http://eqcongress.hu>.

Május a vérnyomásmérés hónapja!



A Nemzetközi Hypertonia Társaság és a Hypertonia Világ Liga mozgalmat hirdetett 2022 májusára (May Measurement Month 2022 – MMM22). A mozgalom újabb figyelemfelhívás a népbetegséggé vált hipertonia veszélyeire, kellő időben történő felismerésére és megelőzésére.

Az Egészségügyi Világszervezet minden év május 17-ére hirdeti meg a Hypertonia Világnapját, amely idén is kiegészül egy egész hónap vérnyomásmérési programjával.

A 3,5 millió hypertoniás beteg miatt Magyarország is jelentkezett a mozgalomba, amelynek során olyan egyéneknél történik adatlapkitöltés és vérnyomásmérés, akiknek egy éven belül nem volt megmérve a vérnyomása (MMM22-HU Program).

A vérnyomásmérő helyek, terveink szerint, a hypertoniaellátó helyek, a társtársaságok szakrendelése, a háziorvosi rendelők és a gyógyszertárak, a munkahelyek és a családtagok lesznek. Önkéntesek segítségével közösségi rendezvényeken, bevásárlóközpontokban is sor kerülhet vérnyomásmérésre.

A jelentkezéskor kódot és a mozgalom dokumentumait kapja meg mindenki.

Kérjük, hogy jelentkezésével, támogató és segítő részvételével segítse a mozgalom hazai megvalósulását. Jelentkezni lehet a Nemzeti Koordinátori Iroda címén:

mmm22.hu@gmail.com



a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége nevében:
Prof. dr. Járai Zoltán,
az MHT elnöke
az MMM22 Program
Programbizottságának elnöke

REFERÁTUM

Haladás a medicinában 2021-ben

A *The Heart Journal* 2022. január 4-ei megjelenésében az American Heart Association évi összegzésében a következő haladásokról tettek említést:

Szemiglutid a krónikus túlsúly kezelésében.

A diabetes kezelésére kifejlesztett GLP-1-receptor-antagonista a nem diabeteses személyek túlsúlyát is csökkenti 68 hét során 15-18%-kal.

Az SGLT-2-gátlók továbbra is eredményesek a diabetes kezelésében, emellett cardiovascularis védőhatásuk is van.

A SCORED vizsgálat adatai szerint a 2-es típusú diabeteses és vesekárosodott betegek az SGLT-2-gátló szotagiflozinkezeléssel ritkábban szorulnak kórházi kezelésre szívelégtelenség miatt, ritkábban halnak meg.

A SOLOIST_WHF vizsgálat hasonló eredményre jutott a szotagiflozinnal.

Az empagliflozin (SGLT-inhibitor) a megtartott ejekciós frakciójú – gyógyszerekkel alig befolyásolható – szívelégtelen betegek állapotát javítja.

A Finerenone (nem szteroid, szelektív mineralokortikoidreceptor-antagonista) lassítja a diabeteses veseromlást (FIGARO-KDK trial). Epeglenatid – exendinalapú GLP-1-receptor-agonista – a diabetesesek veseromlását fékezi, a cardiovascularis következményeket lassítja (AMPLITUDE_3 trial).

A genetikai vizsgálattal a transztiretin amyloidosis és a Duchenne-izomatrófia kezelhetővé válik.

Apor Péter

AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS

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, munkahely, orvosi pecsétszám).

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

Elfogadási időszak: 2022. április 15.–május 29.

Farkas Katalin, Kolossváry Endre, Járai Zoltán: *A cilostazol kortól és nemtől függetlenül javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást alsó végtagi verőérbetegségben – a SHERIFF (SHort-tERm cilostazol eFFicacy) vizsgálat új eredményei*

1. Az egészség melyik dimenzióját nem vizsgálja az EQ-5D-3L kérdőív?

- a) Mozgékonytságot.
- b) Mentális állapotot.
- c) Önellátást.
- d) Szorongást/lehangoltságot.

2. Melyik gyógyszer rendelkezik IA ajánlással a claudicatio intermittens kezelésére?

- a) Pentoxifillin.
- b) Cilostazol.
- c) Naftidrofuril.
- d) Sulodexid.

3. A SHERIFF vizsgálatban melyik paraméterben találtak szignifikáns javulást három hónapos cilostazolkezelést követően?

- a) Alsó végtagi funkcionális kapacitásban.
- b) Maximális járástávolságban.
- c) EQ-5D-3L kérdőívvel mért életminőségben.
- d) Mindháromban.

Alföldi Sándor: *A fehérvérnyomás- és a maszkírozott hypertonia jelentősége az újabb adatok tükrében*

4. Melyek a fehérvérnyomás-hypertonia jellemzői?

- a) Otthoni önmérési monitorozással vagy ABPM-mel mérhető.
- b) Diagnózisához az ABPM elengedhetetlen.
- c) Az a) és b) válasz is helyes.

5. Melyek a fehérvérnyomás-hypertonia jellemzői?

- a) Magasabb vérnyomás-variabilitás jele lehet.
- b) Ha balkamra-hypertrophiával vagy microalbuminuriával együtt jelentkezik, gyógyszeres antihipertenzív kezelést igényel.
- c) Az a) és b) válasz is helyes.

6. Melyek a maszkírozott hypertonia jellemzői?

- a) Normális vagy magas-normális rendelői vérnyomás és balkamra-hypertrophia jelenléte.
- b) Multiplex cardiovascularis rizikófaktorok, különösen diabetes előfordulása.
- c) Az a) és b) válasz is helyes.

Várallyay Zoltán, Kékes Ede: *Az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilizininhibitor (ARNI) terápia eredményessége a szívelégtelenség kezelésében. 2021 ARNI, VIDI, VICI...*

7. Melyik tényező nem az ARNI-céldózis sikeres elérésének a prediktora?

- a) Fiatalabb életkor, új keletű szívelégtelenség, pitvarfibrilláció hiánya.
- b) Alacsony vérnyomás.
- c) Megtartott vesefunkció, 2 x 49/51 mg kezdő dózis.

8. Mely mellékhatás nem jellemző ARNI-terápia mellett?

- a) Hypotonia, szédülékenység.
- b) Hyperkalaemia és/vagy vesefunkció-romlás.
- c) Bokaoedema.

9. Az Európai Kardiológus Társaság 2021. évi szívelégtelenség kezelésének ajánlásában minden HFrEF (NYHA II-IV., LVEF ≤40%) betegnél javasolt terápia, kivéve:

- a) ACEI.
- b) Béta-blokkoló.
- c) Mineralokortikoidreceptor-antagonista.
- d) Diuretikum.
- e) Dapagliflozin vagy empagliflozin.
- f) ARNI.