

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2008; 12 (6):191–224.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549
Mobil: (+36) 30 992-8538
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com
Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő
Borítótér: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239-5319 Fax: 340-1788
Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (6):191–224.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Az időskori hypertonia kezelése
Treatment of hypertension in the elderly
de Châtel Rudolf 193
- A hypoxia indukálta faktorok szerepe a hypoxiás vesekárosodások patológiai folyamataiban
Role of hypoxia inducible factors in the pathological processes of hypoxic kidney injuries
Sziksz Erna, Gál Krisztina, Vannay Ádám, Reusz György, Tulassay Tivadar, Szabó András 197

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC RESEARCH

- OPtimális cardiovascularis rizikócsökkentés Atorvastatin és Amlodipin-Lisinopril kombinációval (OPAL)
OPtimal cardiovascular risk reduction by Atorvastatin + Amlodipin + Lisinopril combination
Kékes Ede, MHT Metabolikus Munkacsoport 202

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Diastolés diszfunkció idős, hypertoniás betegekben
Diastolic dysfunction in elderly, hypertensive patients
Dénes Mónika, Kiss István, Lengyel Mária 212

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

- Beszámoló a 6-ik nemzetközi „Sindh” Urológiai és Transzplantációs Kongresszusról,
melyet 2008 szeptember 22 és 26 között Karacsiban (Pakisztán) rendeztek meg
Reusz György 219

TÁRSASÁGI HÍREK. 222

Az időskori hypertonia kezelése

Treatment of hypertension in the elderly

de Châtel Rudolf

Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (6):193-196.

ÖSSZEFOGLALÁS Időskorban a cardiovascularis betegségek és halálozás kockázata, továbbá a hypertonia gyakorisága lényegesen nagyobb, mint a fiatalabb korosztályban. A hypertonia megfontolt, de érélyes kezelésével a kockázat sokkal nagyobb csökkenését érhetjük el, nem szabad tehát idős betegünket antihypertensív kezelés nélkül hagyni. A terápia része ebben a korosztályban is az életmód megváltoztatására irányuló törekvés, természetesen figyelembe véve a beteg fizikális állapotát és egyéb betegségeit. Az antihypertensív szerek közül elsősorban az ACE-bénítók alkalmazását javasolják, de gyakorlatilag mindig kis adag tiazid diuretikummal kiegészítve. Az időskorban gyakori izolált systolés hypertonia kezelésében a dihidropiridin típusú Ca-antagonisták bizonyultak leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő szerünknek. Béta-blokkolókat ma már csak egyéb indikáció esetén alkalmazunk idős betegekben, kiegészítő antihypertensív kezelésként szóba jönnek az imidazolinreceptor-agonisták és az alfa-1-receptor-bénítók is.

Kulcsszavak: izolált systolés hypertonia, célvérnyomás időskorban, 80 évesnél idősebbek kezelése, alacsony diastolés vérnyomás

SUMMARY In the industrialized countries half of the population dies as a result of cardiovascular diseases; in about 80% of these patients hypertension plays a pivotal role in the pathogenesis. The beneficial affect of antihypertensive treatment was first demonstrated by the prospective, randomized, double-blind clinical studies in the early 1970s. Data obtained in thousands of patients revealed that the incidence of stroke could be reduced by almost 40% while the morbidity and mortality of coronary heart disease dropped by merely 16%. The most spectacular result – more than 50% reduction – was obtained in the prevention of chronic heart failure. The disappointing data on myocardial infarction were, however, improved when elderly patients with isolated systolic hypertension were prospectively studied in several large studies; in these patients the diuretic/beta-blocker based therapy or calcium antagonist treatment could prevent fatal coronary events by about 30%. Newer antihypertensive drugs (ACE inhibitors, ARB-s) could amend the efficacy of therapy, particularly in patients with associated clinical conditions (diabetes, PAD, neuropathy) and in those surviving hypertension-related cardiovascular complications. Recent international guidelines uniformly emphasise that cardiovascular morbidity and mortality can be most efficiently reduced by treating patients aggressively to target blood pressure, irrespectively of age. Care should be taken, however, in very frail patients, in whom underperfusion of vital organs can be avoided by gradual reduction of systolic blood pressure.

Key words: isolated systolic hypertension, goal blood pressure, treatment of patients with more then 80 years of age

Levelezési cím:

de Châtel Rudolf
Semmelweis Egyetem
I. sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Még ma is elterjedt az a felfogás, hogy a systolés vérnyomás emelkedése az életkor előrehaladásának természe-

tes velejárója, sőt időskorban a vérnyomás csökkentését még ma is sok kolléga károsnak tartja, különösen ve-

sebetegségben. A döntő bizonyítékot e felfogás cáfolatára az a nagy felmérés hozta, mely közel 1 millió beteg car-

diovascularis halálozási adatait dolgozta fel (Prospective Studies Collaboration): bizonyítást nyert, hogy úgy a stroke, mint a szívinfarctus mortalitása a legalacsonyabb systolés (115 Hgmm) és diastolés (75 Hgmm) vérnyomástól kiindulva folyamatosan emelkedik, és ez 40 év fölött minden életkorban kimutatható (1). Más vizsgálatok azt is igazolták, hogy a systolés vérnyomás emelkedése által okozott szív- és érrendszeri kockázat nagyobb, mint a kórosan emelkedett diastolés vérnyomás rizikója.

Az időskor és a systolés vérnyomás kapcsolatára a Framingham-vizsgálat hívta fel a figyelmet: a több mint két évtizedes követés során bebizonyosodott, hogy az 55 és 65 éves korukban normotenziós egyének 90%-a hypertóniássá válik, ha megéri a 80, illetve 85 éves kort (2). Az idős betegek abszolút kockázata tehát rendkívül nagy a hypertonia kialakulása és a cardiovascularis betegségek szempontjából.

Az időskorú betegek hypertóniájának leggyakoribb formája az izolált systolés hypertonia. Mint fentebb láttuk, a szív- és érrendszeri kockázatot a systolés vérnyomás nagysága határozza meg, de fontos szerepe van a pulzusnyomásnak is: minél nagyobb a különbség a systolés és a diastolés vérnyomás között, annál nagyobb a szövődmények kialakulásának veszélye. Ez természetesen bizonyos fokig hátráltatja az izolált systolés hypertonia kezelésének, és részben ennek tulajdonítható az orvosok között még ma is gyakori idegenkedés az időskori hypertonia „célvérnyomásra” történő kezelésétől. Kétségtelen, hogy erőlyes kezelés esetén az izolált systolés hypertóniában szenvedő idős beteg diastolés vérnyomása igen alacsony értékre csökkenhet, ami köztudottan a koszorúerek vérátáramlását kedvezőtlenül befolyásolhatja. Az ún. J-alakú görbe – vagyis a halálozás növekedése koszorúérbetegekben bizonyos diastolés vérnyomásérték alatt – ismert és több ízben igazolt jelenség, de a határérték jelentős mértékben függ a koszorúerek és a szívizom állapotától. Számos, nagy prospektív vizsgálat (pl. Hypertension Optimal Treatment) igazolta, hogy a diastolés vérnyomás

idős betegekben is veszély nélkül csökkenthető 70 Hgmm alá, de csak abban az esetben, ha az ISZB lehetőségét megnyugtatóan kizártuk (3). Ennek alapján ma már minden nemzetközi és nemzeti ajánlás megfogalmazza, hogy idős betegek systolés vérnyomását is 140 Hgmm alá kell csökkenteni ahhoz, hogy jelentősen mérsékelni tudjuk az ilyen betegek amúgy nagyon nagy kockázatát. Amennyiben ISZB miatt a diastolés vérnyomás erőlyes csökkentése nem ajánlatos, akkor legalább 160 Hgmm-nél alacsonyabb értékre kell levinni a systolés vérnyomást.

Vitatott kérdés, hogy időskorú betegek vérnyomását milyen ütemben csökkentsük. Általános tapasztalat, hogy a túl erőlyes és gyors vérnyomáscsökkenés az agy perfúziójának romlása miatt központi idegrendszeri tünetek, akár stroke kialakulásához vezethet. A hypertóniás betegek cerebrális keringésének autoregulációja magasabb szinten áll be, ezért már magasabb perfúziós nyomásnál megszűnhet az önszabályozás, és az átáramlás drámai gyorsasággal csökken. Az autoregulációs tartomány azonban fokozatos vérnyomáscsökkenés esetén visszaáll normális értékre, így néhány hónap után az idős beteg vérnyomását is veszélytelenül be lehet állítani a 140/90 Hgmm-es célértékre. Minden beteg esetében egyénileg kell meghatározni a vérnyomás csökkentésének sebességét, figyelembe véve a beteg korát, az arteria carotisok átjárhatóságát, a korábban már esetleg lezajlott agyi és más vascularis eseményeket, és a beteg együttműködési készségét. Az óvatosság azonban nem jelentheti a célértékek – esetleg csak egy későbbi időpontban történő – elérésére irányuló törekvésünk lanygulását.

A hypertonia kezelésében időskorban sem tekinthetünk el az életmód változtatásától. Idős betegek közül sokan hajlandók és képesek rendszeres mozgásprogramot megvalósítani, bár nyilván a fizikális állapot, az erőnlét és más betegségek jelenléte korlátozza az életmód ilyen irányú megváltoztatását. Rendszeres napi sétára azonban a legtöbb beteget rá lehet venni, és természetesen a dohányzásról történő leszoktatás és a táplálkozás egészsége-

sebb irányba történő megváltoztatása mindenképpen része kell, hogy legyen az időskori hypertonia kezelésének.

A gyógyszeres kezelés ismertetésekor érdemes visszatekinteni azokra a korábbi vizsgálatokra, melyeket izolált systolés hypertóniában szenvedő idős betegekben végeztek (Systolic Hypertension in the Elderly Program, Medical Research Council – old, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), és melyekben nemcsak a stroke kockázatának jelentős csökkenését észlelték, hanem a szív eredetű halálozás (elsősorban szívelégtelenség, de infarctus is) 25-30%-os csökkentését tudták elérni a korábbi, fiatalabb hypertóniás betegekben végzett vizsgálatokban elért átlagos 14%-os kockázatjavulással szemben. E vizsgálatokban tiazid diuretikummal és béta-blokkolóval csökkentették a vérnyomást; kiderült, hogy a béta-blokkoló önmagában nem tudta mérsékelni a morbiditást és mortalitást, a diuretikum minden szempontból előnyösebbnek bizonyult (4-6). Ezekben a vizsgálatokban is igazolódott azonban az a korábbi megfigyelés, hogy a kezelt betegek között a placebohoz képest nagyobb arányban alakul ki diabetes. E kérdés hosszú távú tanulmányozását a Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) keretén belül 16 évvel később is elvégezték: kiderült, hogy a tiazid által okozott vércukor-emelkedés nem növelte a halálozást a cukorbetegségben nem szenvedő betegekhez képest, míg a placebokezelés közben „spontán” kialakult diabetes a várokozásnak megfelelő mértékben növelte a cardiovascularis kockázatot (7). Valószínű, hogy a tiazidok által okozott vércukor-emelkedés a hypokalaemia miatt csökkent inzulinszekréció következménye, a káliumszint normalizálásával vagy a tiazid elhagyásával reverzibilis, míg az életkor előrehaladtával spontán kialakuló, valódi diabetes oka az inzulinrezisztencia. A későbbi vizsgálatok során az ACE-bénító- és ARB-kezelés közben észlelt „antidiabetogén” hatás mechanizmusa feltehetően génmoduláción alapul, de ennek a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatása még nem tisztázott. A mind ez idáig legtöbb betegen végzett

összehasonlító vizsgálat, az ALLHAT eredményei szerint a legtöbb „friss” diabetes a tiazidkezelés közben alakult ki, ennél kevesebbet tapasztaltak a kalciumantagonista-terápia során, és a legkevesebb újonnan észlelt cukorbeteg az ACE-bénító csoportban volt; ennek ellenére a koszorúér-mortalitásban a három gyógyszer között semmi különbség nem volt, igaz, a diuretikus kezelés a vizsgálat elején erőteljesebben csökkentette a vérnyomást (8).

Mindezek alapján idős hypertoniás beteg kezelésének első lépéseként nyugodt szívvel lehet ajánlani kis adag tiazid diuretikumokat (12,5 mg Hypothiazid vagy Hygroton, 5 mg Brinaldix); ezek az adagok gyakorlatilag mentesek a metabolikus mellékhatásoktól (hypokalaemia, hyperglykaemia, hypercholesterinaemia), vérnyomáscsökkentő hatásuk viszont majdnem maximális. Mivel idős emberek gyakran nem fogyasztanak elég folyadékot, esetleg szívelégtelenség miatt már eleve diuretikumot szednek, és nem ritka közöttük a hashajtó-abúzus, a tiazidokat ilyen kis adagban is óvatosan kezdjük el adagolni; nem szabad elfelejteni, hogy a Magyarországon népszerű Amilorid comp. tabletta 50 mg(!) hidroklorotiazidot tartalmaz.

A betegek többségében monoterápiával nem fogjuk tudni elérni a célvérnyomást, és kombinációs kezelésre lesz szükség (9). Ez logikusan egy ACE-bénítóval történő kombinációt jelent, ami nagy számban ma már fix, kis adagú kombinációs készítmények formájában is rendelkezésre áll. Mivel az ACE-bénítók 10–15%-ban száraz köhögést okoznak, szükség lehet más kombinációra áttérni. A minimális mellékhatással rendelkező ARB-k és fix kombinációik eddig sok beteg számára túlságosan nagy anyagi megterhelést jelentettek, de a generikumok piacra kerülésével tágabb lehetőséget kaptunk a ma legkedvezőbbnek tartott kezelési mód – vagyis a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer túlsúlyát ellensúlyozó, ugyanakkor a diuretikum előnyeit (a vérnyomáscsökkentő

hatás fokozását) magába foglaló kombináció alkalmazását.

Figyelembe véve a legújabb európai ajánlásban is hangsúlyozott körülményt, hogy a hypertoniás betegek cardiovascularis megbetegedésének és halálzásának mérséklésében legnagyobb szerepe a vérnyomás csökkentésének van (10), nagyon sok beteg esetében további antihypertensív kombináció adására van általában szükség. Kétség kívül legerélyesebb vérnyomáscsökkentő hatással a kalciumantagonisták bírnak, adásukat azonban szívelégtelenség esetén (különösen myocardialis infarctus után) meg kell fontolni. Óriási előnyük, hogy metabolikus mellékhatásuk nincs, gyakorlatilag szabadon adhatók beszűkült vesefunkció esetén is, de elég gyakran okoznak alsóvégtagoedemát, különösen nagyobb adagokban; a dózis mérséklésével és ACE-bénítóval (vagy ARB-vel) történő kombinációval ez a kellemetlen mellékhatás kiküszöbölhető (11). A rövid hatású kalciumantagonistáknak (azonnali kioldódású nifedipin) ma már nincs helyük az antihypertensív terápiában, „vérnyomáskiugrás” kezelésére idős emberen különösen nem ajánlhatók, mert váratlanul nagy tenzióesést okozhatnak, ami az agyi vérkeringés szempontjából veszélyes lehet. Ebben a korcsoportban kisebb izgalom is – az erek merevsége miatt – a systolés vérnyomás jelentős mértékű növekedését okozhatja, ami azonban általában a beteg megnyugtatóásával spontán is rendeződik. Idős embereknél különösen vigyázni kell, hogy intravénás készítményt csak abban az esetben alkalmazzunk, ha a tenzió akut emelkedése szervkárosodásra (fenyegető infarctus vagy tüdőoedema, encephalopathia, súlyos ritmuszavar) utaló tünetekkel jár együtt (12).

A harmadikként választandó szerek közül szóba jönnek az imidazolin-receptor-agonisták (moxonidin, rilmenidin); ezeket a szereket különösen diabetes esetén vagy a sympathicus tónus fokozódásának ellensúlyozására érdemes adni, főleg ha egyéb körül-

mények miatt (pl. szívelégtelenség) a nem dihidropiridin kalciumantagonisták (verapamil, diltiazem) kontra-indikáltak. A béta-blokkolókat ma már általában kerülni szoktuk idős betegek antihypertensív kezelése során, elsősorban kedvezőtlen metabolikus mellékhatásaik (vércukor- és trigliceridszint-emelkedés) miatt, de a testsúly növekedése, izomgyengeség, perifériás vasoconstrictio és az időskorban mérsékeltbb vérnyomáscsökkentő hatás alapján sem javasolják a nemzetközi és hazai ajánlásokban (10, 12). Kivételt képeznek természetesen azok az indikációk (szívinfartus utáni állapot, szívelégtelenség, ritmuszavar), melyek kötelezően szükségessé tehetik béta-blokkoló adását. Az újabb vizsgálatok szerint a harmadik generációs béta-blokkolók (pl. nebivolol) jórészt mentesek a fenti mellékhatásoktól, ami az endothelium anyagcseréjének kedvező befolyásolásán alapul. A közvetlen vasodilatator hatással is rendelkező carvedilol emellett a szívelégtelenség szuverén gyógyszerének is tekinthető.

További kombinációs lehetőségként kell megemlítenünk az alfa-1-receptor-gátló szereket, melyek közül ma már elsősorban a hosszú hatású doxazosint ajánljuk, mely kevésbé okoz ortosztatikus hypotóniát, mint a régebben oly népszerű prazosin. Előnyük a kedvező metabolikus hatás (koleszterinszint csökkenése), idős férfiakon a benignus prostata-hyperplasia által okozott panaszok csökkentése, manifest szívelégtelenség esetén azonban – az ALLHAT-vizsgálat eredményei alapján – óvatosan kell alkalmazni ezeket a szereket.

A hypertonia kezelése időskorban ugyanúgy szakmailag megalapozott követelmény, mint a fiatal hypertoniások kezelése. A legújabb *HYVET* vizsgálat szerint perindopril és indapamidot tartalmazó hatékony antihypertensív kezeléssel 80 éves kor felett is kedvezően lehet befolyásolni a szív- és érrendszeri halálozást és az életminőséget (13).

IRODALOM

1. Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual BP to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study *JAMA* 2002; 287: 1003-1010
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S et al: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
4. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
5. MR Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
6. Dahlöf , Lindholm LM, Hansson L, et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
7. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al: Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
8. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al: Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. *Arch inter Med.* 2006; 166: 2191-2201.
9. Barna I: A fix kombinációk helye a hipertónia korszerű kezelésében. *Háziorv Továbbképz Szle* 2004; 9: 426-429.
10. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
11. de Châtel R: Exforge: az első Ca-antagonista /ARB kombináció Magyarországon. *Háziorv Továbbképz Szle* 2008; 13: 124-127.
12. Kiss I (szerk): A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei: A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. *Hypertonia Nephrologia* 2008; 12(SZ): 85-154.
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher A, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *NEJM* 2008; 358: 1887-1898.

A hypoxia indukálta faktorok szerepe a hypoxiás vesekárosodások patológiai folyamataiban

Role of hypoxia inducible factors in the pathological processes of hypoxic kidney injuries

Sziksz Erna¹, Gál Krisztina¹, Vannay Ádám^{1,2}, Reusz György¹, Tulassay Tivadar^{1,2,3}, Szabó András¹

¹Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Szentágotthai János Tudásközpont, Budapest

³MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (6):197-201.

ÖSSZEFOGLALÁS A vese igen érzékenyen reagál az oxigénellátás zavaraira, különösen hajlamos a hypoxiás károsodásra. A szöveti hypoxia kulcsfontosságú szerepet tölt be mind az akut, mind a krónikus vesebetegségek, mind pedig a vesedaganatok, így a világos sejt-veserák patogenezisében is. A vese szöveti hypoxiájának egyik leggyakoribb oka a szerv ischaemiás károsodása (1), mely elsősorban nagy műtétek, szisztémás hypotensióval járó állapotok (égés, hypovolaemia, újraélesztés stb.) kapcsán alakul ki, illetve a vesetranszplantáció elkerülhetetlen velejárója (2). Molekuláris szinten az alacsony oxigéntenzio következményeinek kivédésében központi jelentőségűek a hypoxia indukálta faktorok (HIF), melyek a jövőben potenciális terápiás célpontok lehetnek a vese hypoxiával szembeni toleranciájának elősegítésében. Ugyanakkor a HIF rendszer folytonos, tartós aktivációja előmozdítja a tumorok növekedését és más hipervaszkuarizációval járó betegségek kialakulását. A helyes egyensúly és a pontos mechanizmus felismerése a jövő feladata.

Kulcsszavak: hypoxia indukálta faktorok (HIF), hypoxia, ischaemia-reperfúzió, krónikus vesebetegség, világos sejtvese carcinoma

SUMMARY The kidney is sensitive to the changes in oxygen delivery, and this sensitivity makes it prone to hypoxic injury. Hypoxia plays a crucial role in the pathogenesis of acute and chronic kidney diseases and clear-cell renal cell carcinoma (CC-RCC). Common cause of hypoxia is the renal ischemia-reperfusion injury (1), which can develop during surgical interventions, in stages with systemic hypotension (burn, hypovolemia, resuscitation) and kidney transplantation (2). The most important molecules in protection against detrimental effects of low oxygen tension are the hypoxia inducible factors (HIFs), which could be potential therapeutic targets in the future aiming hypoxia tolerance of the kidney. On the other hand, continuous activation of the HIF system promotes the growth of tumors and the development of other diseases with hypervascularity. The recognition of the optimal balance and the precise mechanism is a great challenge of the future.

Key words: hypoxia, hypoxia inducible factor (HIF), ischemia-reperfusion, chronic kidney disease, clear cell-type renal cell carcinoma (CC-RCC)

BEVEZETÉS

A renalis hypoxia az akut és krónikus vesebetegségek kialakulásában és progressziójában egyaránt fontos szerepet játszik, ezért különösen sürgető a mechanizmus molekuláris hátterének feltérképezése, pontosabb megértése. Mint ismeretes, a megfelelő szö-

veti oxigénkínálat elengedhetetlen a szervezet megfelelő működéséhez, hiszen számos fontos celluláris útvonal szabályozásában játszik szerepet. Ha az oxigéntenzio lecsökken, vészreakciók sora indul be. Hypoxiás állapotok esetére az élőlények kiváló adaptációk és túlélési mechanizmusokat fejlesztek ki. Az extracelluláris szignálokra

Levelezési cím:

Dr. Sziksz Erna
I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika
Molekuláris Biológiai Kutatólabor
1083, Budapest, Bókay János utca 53-54.
2.emelet
Telefon: 36-1-2102930/ 2686 m.
Fax: 36-1-3138212
Email: szikszerna@gmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A HIF szerkezete

A HIF1 regulációja

A HIF regulálta gének

HIF szignalizáció akut vese ischaemia-reperfúziós károsodásban

HIF potenciális szerepe a krónikus vesebetegség és a tubulointerstitialis fibrosis lefolyásában

A HIF szerepe tumoros megbetegedésekben

Terápiás lehetőség

adott egyik leghatékonyabb sejtválasz a génexpresszió megváltoztatása. Számos betegség kísérőjelensége a hypoxiás károsodás, amelynek kivédésében molekuláris szinten kulcsfontosságú szerepet játszanak a számos gén expresszióját reguláló hypoxia indukált transzkripciós faktorok (HIF). A molekulacsatlád első tagját (HIF1)

Semenza és munkatársai írták le több mint egy évtizede (3). Kutatásaik bizonyították, hogy a hypoxia következtében megemelkedett eritropoietin-expresszió fő mediátora a HIF1. Mivel a HIF1 fontos szerepet játszik hypoxiás/ischaemiás betegségek, valamint tumorok progressziójában, számos farmakológiai próbálkozás kedvelt célpontjává vált. Összefoglalónkban áttekintést kívánunk nyújtani a HIF-molekuláról és a vesebetegségek kapcsán felismert jelentőségéről.

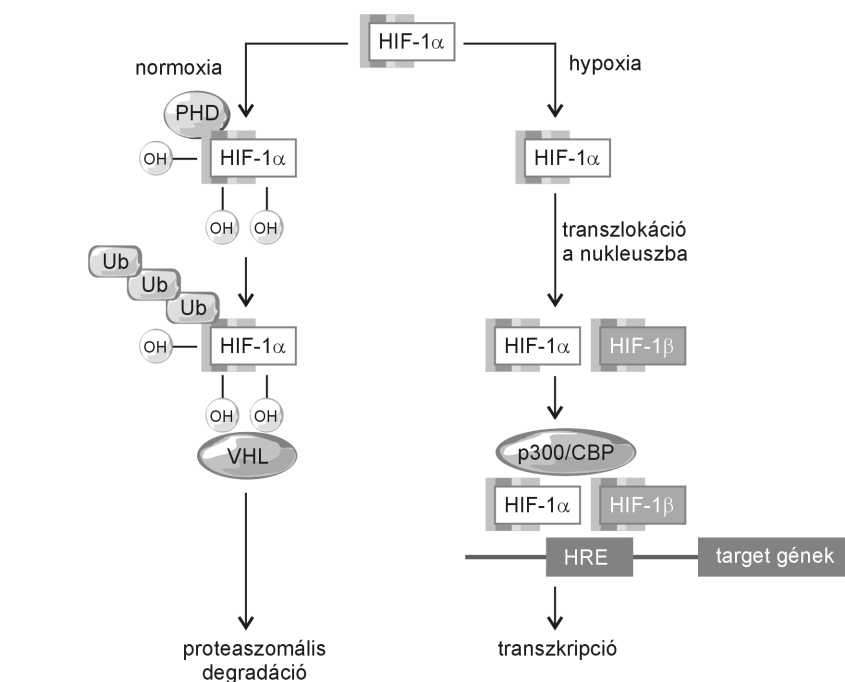
A HIF SZERKEZETE

A HIF molekulacsalád tagjai (HIF1, HIF2, HIF3) olyan heterodimer fehérjék, amelyek egy α - és egy β -alegységet tartalmaznak. Három különböző HIF α izoformát azonosítottak (HIF1 α , HIF2 α és HIF3 α), amelyek molekuláris tömegükben, funkciójukban és szöveti lokalizációjukban is különböznek egymástól (4-6). A β -alegységnek mindössze egyetlen típusát írták le, a 94 kDa molekulatömegű HIF1 β -t. A β -alegység a rendelkezésre álló oxigén mennyiségétől függetlenül a nukleuszban lokalizálódik, és mindhárom izotípusú HIF α -val képes heterodimert képezni (7, 8). Jelenleg ezek közül a legjobban ismert molekula a HIF1 α . Jelentőségét vesebetegségekben is kimutatták, ezért a továbbiakban erre fókuszálunk.

A HIF1 REGULÁCIÓJA

A HIF1 stabilizációja és transzaktivációja elsősorban olyan poszttranszkripcionális módosítások révén szabályozott folyamat, mely nagymértékben függ a parciális oxigénnyomástól.

Normoxiás körülmények között a HIF1 α -t közvetlenül a transláció után prolil-hidroxiláz enzimek (PHD-k) hidroxilálják, amit ezután a von-Hippel-Lindau-féle tumorszuppresszor protein (VHL) felismer. Poliubikvitinizációt követően bekövetkezik a HIF1 α proteasomális degradációja. Az alacsony szöveti oxigénszint direkt módon hat a HIF1 α expressziójára. In vitro körülmények között a hypoxiának kitett sejtek esetében megnövekszik a HIF1 α fehérje szintje (9-11). Oxigénhiányos körülmények között a prolil-hidroxilázok inaktivációjának köszönhetően a HIF1 α stabilizálódik és a nukleuszba transzlokálódik, ahol a HIF1 α -val dimert képez. Az ily módon létrejött aktív komplex hozzákötődik az ún. hypoxia válaszlelemekhez (HRE), majd DNS transzkripcionális koaktivátorok (pl. CBP/p300) kapcsolódnak hozzá. Ezáltal számos hypoxia indukálta gén expressziója indul el (12). Reoxigenáció hatására az alfa-alegység rendkívül gyorsan degradálódik, felezési ideje közel 5 perc (13, 14). A folyamatot részletesen az 1. ábra mutatja.



1. ábra. A HIF-1 regulációja normoxiás és hypoxiás körülmények között

Rövidítések: HIF1 α , β : hypoxia indukált faktor 1 α és β ; PHD: prolil-hidroxiláz; Ub: Ubikvitin; VHL: von-Hippel-Lindau tumorszuppresszor protein; CBP/p300: transzkripcionális koaktivátor; HRE: hypoxia válaszlelem (az ábra részletes magyarázata a szövegben)

mények között a prolil-hidroxilázok inaktivációjának köszönhetően a HIF1 α stabilizálódik és a nukleuszba transzlokálódik, ahol a HIF1 α -val dimert képez. Az ily módon létrejött aktív komplex hozzákötődik az ún. hypoxia válaszlelemekhez (HRE), majd DNS transzkripcionális koaktivátorok (pl. CBP/p300) kapcsolódnak hozzá. Ezáltal számos hypoxia indukálta gén expressziója indul el (12). Reoxigenáció hatására az alfa-alegység rendkívül gyorsan degradálódik, felezési ideje közel 5 perc (13, 14). A folyamatot részletesen az 1. ábra mutatja.

A HIF REGULÁLTA GÉNEK

A HIF, mint transzkripció faktor számos gén expresszióját regulálja. Jelenleg több mint 70 target gént sikerült azonosítani és azok humán vonatkozását igazolni (15). Feltehetően ennél sokkal több gén érintett a HIF kapcsán direkt vagy indirekt módon. Az eddig talált gének számos szempont alapján rendszerezhetőek: celluláris metabolizmusban, sejtnövekedés-

ben, apoptózisban és az oxigénellátás helyreállításában fontos gének. A HIF lényegesebb targetjeiről az 1. táblázat nyújt áttekintést.

HIF-SZIGNALIZÁCIÓ AKUT VESÉ ISCHAEMIA-REPERFÚZIÓS KÁROSODÁSBAN

A vese hypoxiás károsodása kapcsán elsődlegesen a főként a renális tubularis epithelium sejteiben fellelhető HIF1 α -at teszik felelőssé (16). Renális ischaemia során a HIF1 α proteolízise gátolt, és a vese tubularis epithel-sejtjeinek nukleuszában a HIF1 β -val dimerizálódva transzkripcionálisan aktív HIF1-et hoz létre. A HIF1 számos, a hypoxiás sejtek túlélésében, a celluláris adaptációban kritikus szerepet játszó biológiai folyamatot szabályoz; ilyen az anaerob glikolízis, a sejtproliferáció és az apoptózis. Továbbá fokozza az angiogén növekedési faktorok expresszióját és az erythropoesist, ezáltal növelve a szövetek oxigénellátását.

A HIF1 szerepe azonban még ma is vitatott és sejttípusfüggő. Knock out

1. táblázat. HIF-regulált gének listája

Funkció	Gén rövidítése	Leírás
Oxigénellátás	EPO	Eritropoietin
	FECH	Ferrokkelatáz
	ABCG2	Mellrák rezisztens protein
	TF	„Transzferring” protein
	CP	Cöruoplazmin
	VEGFA	Vascularis endothelialis növekedési faktor
	FLT1	VEGF receptor
	LEP	Leptin
	NOS2A	Nitrogén-monoxid-szintáz-2A
	NOS3	Nitrogén-monoxid-szintáz-3
	HO1	Hem-oxigenáz-1
	END1	Endotelin-1
HIF kontroll	EGLN1	Prolil-hidroxiláz doméntartalmú protein-1
	EGLN3	Prolil-hidroxiláz doméntartalmú protein-3
	CITED2	CBP/p300-interakciós transzaktivátor
	HIF3A	Inhibítoros PAS domén protein
Transzkripció	CITED2	CBP/p300-interakciós transzaktivátor
	ID2	Differenciációs inhibítor-2
	ETS1	Erythroblastosis vírus E26 onkogén homológ-1
	BHLHB2	Chondrocyta-1 expresszája
	BHLHB3	Chondrocyta-2 expresszája
Sejtes metabolizmus	PFK	Foszfofruktokináz
	ALDOA	Aldoláz-A
	GAPDH	Gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz
	PGK1	Foszoglicerát-kináz 1
	ENO1	Enoláz-1
	PFKFB3	6-foszfofrukto-2-kináz/fruktóz-2,6-bifoszfátáz-3
	PFKFB4	6-foszfofrukto-2-kináz/fruktóz-2,6-bifoszfátáz-4
	GLUT1	Glükóztanszporter-1
	GLUT3	Glükóztanszporter-3
	CAIX	Karbon-anhidráz-9
Sejtnövekedés	ABCB1	Multidrog rezisztens gén-1
	IGFBP1	Inzulinszerű növekedési faktor kötő protein-1
	TGFB3	Tumornövekedési faktor-β3
	ENG	Endoglin
	CTGF	Kötőszöveti növekedési faktor
	TFF3	Intestinalis trefoil faktor
	NT5E	5'-nukleotidáz, ekto-CD73
	CXCL12	Stromalis sejt eredetű faktor-1
	CXCR4	Kemokin (C-X-C motívum) receptor-4
	MET	Met protoonkogén
Sejthalál	TERT	Telomeráz reverz transzkriptáz
	BNIP3	BCL2/adenovírus E1B 19 kDa interakciós protein-3
	BNIP3L	BCL2/adenovírus E1B 19 kDa interakciós protein 3-szerű protein
	PPP5C	Protein foszfatáz-5, katalitikus alegység
	MCL1	Mieloid sejtes leukaemia szekvencia-1
	NPM1	Nukleofoszin
	PPP1R10	Foszfatáz-1 nukleáris targeting alegység
	PMAIP1	Forbol-12-mirisztát-13-acetát-indukált protein-1

egereken végzett kísérletek azt bizonyították, hogy a HIF1-hiányos neuronok ellenállóak voltak a cerebrális ischaemiás károsodással szemben (17).

A HIF1 valószínű olyan faktorokat is szabályoz, melyek citoprotektívnek bizonyultak az akut vesekárosodások, így az ischaemia során is [pl. VEGF (18), hemoxigenáz-1 (19), EPO (20)].

HIF-specifikus prolil-hidroxiláz inhibítor, illetve kelátoló hatású kobalt-klorid alkalmazása során a HIF proteolízis gátlódott, ezáltal a HIF-aktivitás fokozódott (21). Ilyen esetekben a tubulointerstitialis károsodás mérséklődött, a macrophaginfiltráció csökkent. Mindez arra utal, hogy a HIF1-aktiváció csökkenti a szövetek akut hypoxiás károsodását. Ez a felismerés és a prolil-hidroxiláz farmakológiai gátlása jelentős lehet az ischaemia/reperfúziós károsodással járó betegségek prevenciójában és azok klinikai kimenetelében. Továbbá sejthető, hogy a prolil-hidroxiláz inhibítorok szelektív hatást gyakorolnak a HIF target génjeinek expressziójára és a HIF által szabályozott biológiai folyamatokra. Potenciálisan fokozhatják a vas metabolizmust és az eritropoézist anélkül, hogy angiogenezist idéznének elő (22). Specifikusan alkalmazható prolil-hidroxiláz inhibítorok kifejlesztése rendkívüli klinikai jelentőséggel bírhat a renalis ischaemiás kórképek gyógyításában.

A HIF2α és a HIF3α alegységek vesekárosodásban betöltött szerepe jóval kevésbé tisztázott. A HIF2α-ról kimutatták, hogy jelen van a peritubularis interstitialis sejtekben, az endotheliumban és glomerularis sejtekben. Feltételezik, hogy a HIF2α az endotheliumra gyakorolt protektív hatása révén védő szerepet tölthet be az ischaemiás vesekárosodással szemben (23). A HIF3α kapcsán leírták, hogy a HIF1α és a HIF2α hatásaival ellentétben az eritropoietin gén transzkripcióját gátolja, amelynek hiánya anaemia kialakulásához vezet (24).

HIF POTENCIÁLIS SZEREPE A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG ÉS A TUBULOINTERSTITIALIS FIBROSIS LEFOLYÁSÁBAN

A krónikus vesebetegség progressziójában szerepet játszó elsődleges faktorként a hypoxiát tartják számon. Nem meglepő, hiszen a betegségre jellemző fibrosisos területeken csökken a vérellátás a microvascularis hálózat hiánya miatt és ennek következtében az oxigénellátás is károsodást szenved (25). Mivel a hypoxia fontos tényezőnek bizonyult a renalis fibrosissal kapcsolatban, felvetődik a kérdés, hogy a HIF milyen módon vehet részt a betegség lefolyásában (26). Az irodalmi adatok több lehetséges mechanizmust vetnek fel. Elképzelhető, hogy a HIF direkt módon szabályozza a fibrogenetikus faktorokat a HIF1 β molekulával együtt (27), vagy szerepet játszhat az epithelialis-mesenchymalis tranzícióban (EMT) (28). Más szerzők szerint szabályozza az extracelluláris mátrix felépülésében, lebomlásában közvetlenül szerepet játszó molekulák expresszióját: I-es típusú kollagén, plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI1), metalloproteináz-1 szöveti inhibitor (TIMP1), kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) szinteket emeli, a mátrix-metalloproteináz-2 (MMP2)

szintjét pedig csökkenti (29). Feltételezik azt is, hogy a HIF-nek közvetlenül a gyulladásos folyamatban van szerepe (30, 31).

A HIF SZEREPE TUMOROS MEGBETEGEDÉSEKBEN

A VHL tumorsuppresszor fehérje fontos szerepet tölt be a HIF1 α -molekula degradációjában (1. ábra). A VHL hiányában a HIF1 α stabilizálódik, transzkripcionális aktivitása fokozódik, és a target gének upregulálódnak. A csírvonalban bekövetkezett VHL mutáció a von Hippel-Lindau-szindrómát okozza, mely egy autoszomális dominánsan öröklődő betegség. Jellemző rá a több szervet is érintő benignus és malignus neoplasmák kialakulása, melyek nagyfokú vaszkularizációt mutatnak. Ezek közé tartoznak a renalis cysták és vesesejt-carcinomák is (32). A veserák leggyakrabban előforduló típusa a világos sejtes carcinoma (CC-RCC), melynek jelentős hányadában szintén kimutatták a VHL gén mutációját (33). Számos HIF regulálta gén termékről valószínűsítik, hogy kulcsszerpet játszhatnak a CC-RCC patogenezisében és progressziójában. Többek között ilyen molekula a

TGF α , mely mint potenciális renalis epithelialis mitogén szerepelhet (34); továbbá a sejtrekulatorként funkcionáló ciklin-D1 (35); és a CXCR4 kemokin receptor, mely a sejtek metasztatikus tulajdonságát befolyásolhatja (36). Mindez azt igazolja, hogy a HIF-család tagjai fontos szerepet töltenek be a vese tumoros megbetegedéseiben, a pontos mechanizmus azonban még tisztázásra vár.

TERÁPIÁS LEHETŐSÉG

A fentiekben részletesen tárgyaltuk a HIF-molekula szerepét hypoxiás vesebetegségekben. Ahogyan azt az 1. ábra is mutatja, ha a PHD enzimek hidroxilálják a HIF1 α -t, bekövetkezik azok degradációja, így az általuk kifejtett hatások is gátlódnak. A jelenleg folyamatban levő, terápiás lehetőségekre irányuló kutatások – elsősorban PHD-gátlók keresése révén – a HIF aktivációját helyezik középpontba (37). Ilyen PHD inhibitorok a dezferoxamin és a kobalt-klorid, melyek vas-kelátorokként funkcionálnak, ezáltal a HIF-aktiválódás irányába tolják el a folyamatokat (38). A megfelelő terápiás lehetőségek felderítése, kidolgozása azonban még kihívás a jövő kutatói számára.

Irodalom

- Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. Am J Physiol. 1996; 271(3 Pt 2):F477-88.
- Szabo A, Heemann U. Ischemia reperfusion injury and chronic allograft rejection. Transplant Proc. 1998; 30(8):4281-4.
- Bárdos JI, Ashcroft M. Negative and positive regulation of HIF-1: a complex network. Biochim Biophys Acta. 2005; 1755(2):107-20.
- Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. Genes Dev. 1997; 11(1):72-82.
- Ema M, Taya S, Yokotani N, Sogawa K, Matsuda Y, Fujii-Kuriyama Y. A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1 α regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(9):4273-8.
- Hogenesch JB, Gu YZ, Moran SM, et al. The basic helix-loop-helix-PAS protein MOP9 is a brain-specific heterodimeric partner of circadian and hypoxia factors. J Neurosci. 2000; 20(13):RC83.
- Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995; 92(12):5510-4.
- Kallio PJ, Pongratz I, Gradin K, McGuire J, Poellinger L. Activation of hypoxia-inducible factor 1 α : posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(11):5667-72.
- Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, Marti HH. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. Am J Physiol. 1996; 271(4 Pt 1): C1172-80.
- Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. J Biol Chem. 1997; 272(36):22642-7.
- Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95(14):7987-92.

12. Bruegge K, Jelkmann W, Metzen E. Hydroxylation of hypoxia-inducible transcription factors and chemical compounds targeting the HIF- α hydroxylases. *Curr Med Chem*. 2007; 14(17):1853-62. Review.
13. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor. *J Biol Chem*. 1995; 270(3):1230-7.
14. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999; 399(6733):271-5.
15. Wenger RH, Stiehl DP, Camenisch G. Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci STKE*. 2005; 2005(306):re12. Review.
16. Rosenberger C, Mandriota S, Jürgensen JS, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(7):1721-32.
17. Helton R, Cui J, Scheel JR, et al. Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1 α reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage. *J Neurosci*. 2005; 25(16):4099-107.
18. Kim YG, Suga SI, Kang DH, et al. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2000; 58(6):2390-9.
19. Vogt BA, Shanley TP, Croatt A, Alam J, Johnson KJ, Nath KA. Glomerular inflammation induces resistance to tubular injury in the rat. A novel form of acquired, heme oxygenase-dependent resistance to renal injury. *J Clin Invest*. 1996; 98(9):2139-45.
20. Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobé G, Johnson DW. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(2):348-55.
21. Matsumoto M, Makino Y, Tanaka T, et al. Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(7):1825-32.
22. Liu DY, Neff TB, Guenzler V, et al. Novel and beneficial pharmacodynamic properties of endogenous EPO and complete erythropoiesis induced by selective HIF prolyl hydroxylase inhibitors. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:761A.
23. Kojima I, Tanaka T, Inagi R, et al. Protective role of hypoxia-inducible factor-2 α against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(4):1218-26.
24. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004; 43(8):649-59.
25. Matsumoto M, Tanaka T, Yamamoto T, et al. Hypoperfusion of peritubular capillaries induces chronic hypoxia before progression of tubulointerstitial injury in a progressive model of rat glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(6):1574-81.
26. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C. Renal Parenchymal Hypoxia, Hypoxia Response and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2008; 28(6):998-1006.
27. Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Corbí A, Attisano L, Bernabéu C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor- β pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem*. 2001; 276(42):38527-35.
28. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2007; 117(12):3810-20.
29. Higgins DF, Kimura K, Iwano M, Haase VH. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis. *Cell Cycle*. 2008 ; 1;7(9):1128-32.
30. Kong T, Eltzschig HK, Karhausen J, Colgan SP, Shelley CS. Leukocyte adhesion during hypoxia is mediated by HIF-1-dependent induction of β 2 integrin gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(28):10440-5.
31. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003; 112(5):645-57.
32. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361(9374):2059-67.
33. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int*. 2006; 69(8):1302-7.
34. Smith K, Gunaratnam L, Morley M, Franovic A, Mekhail K, Lee S. Silencing of epidermal growth factor receptor suppresses hypoxia-inducible factor-2-driven VHL-/- renal cancer. *Cancer Res*. 2005;65 (12):5221-30.
35. Bindra RS, Vasselli JR, Stearman R, Linehan WM, Klausner RD. VHL-mediated hypoxia regulation of cyclin D1 in renal carcinoma cells. *Cancer Res*. 2002; 62(11):3014-9.
36. Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, Krek W. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*. 2003; 425(6955):307-11.
37. Warnecke C, Griethe W, Weidemann A, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-pathway and stimulation of angiogenesis by application of prolyl hydroxylase inhibitors. *FASEB J*. 2003; 17(9):1186-8.
38. Nangaku M, Inagi R, Miyata T, Fujita T. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease. *Nephron Exp Nephrol*. 2008; 110(1):e1-7.

OPTimális cardiovascularis rizikócsökkentés Atorvastatin és Amlodipin-Lisinopril kombinációval (OPAL)

Optimal cardiovascular risk reduction by Atorvastatin + Amlodipin + Lisinopril combination

Kékes Ede, MHT Metabolikus Munkacsoport

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (6):202-211.

ÖSSZEFOGLALÁS A nemzetközi adatok arra utalnak, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlása + hatásos kalciumantagonista kezelés (amlodipin) statinnal történő kombinálása nemcsak kedvező vérnyomás- és lipidszint-csökkentést eredményez, hanem kedvezően befolyásolja, illetve megakadályozza a szervkárosodások kialakulását és a cardiovascularis események megjelenését. Ezzel a cézzel indítottuk el – egy megszabott protokoll alapján – a nagy szív-és érrendszeri rizikóval rendelkező hypertoniás betegek megfigyelését. A betegek ACE-inhibitor (lisinopril) és kalciumantagonista (amlodipin) fix kombinációját és statint (atorvastatin) kaptak. A féléves megfigyelési periódus végén a systolés és diastolés átlagértékek (diabeteses és nem diabeteses hypertóniások esetében egyaránt) 140/90 Hgmm alá csökkentek. A <140/90 Hgmm-es célértéket elérők száma meghaladta a 66%-ot. Ezzel párhuzamosan a lipidprofil is kedvezően változott, az összkoleszterin- és trigliceridszint szignifikánsan csökkent, a HDL-koleszterin-szint szignifikáns emelkedést mutatott.

Kulcsszavak: nagy rizikójú betegek, hypertonia, diabetes mellitus, kombinált antihypertensív és antilipid kezelés

SUMMARY The modern combined therapeutical strategy consists of the inhibition of renine-angiotensin system, vasodilatation by calcium channel blockers and effective statin therapy is able not only to reach the antihypertensive and antilipid target values, but to prevent the cardiovascular complications and events due to high blood pressure. Our working group has started an epidemiologic study of 5 years duration in the hypertensive patients with high risk. The patients gave ACE inhibitor (lisinopril) + calcium antagonist (amlodipin) of a fix combination form and statin therapy (atorvastatin). After half a year treatment the systolic and diastolic blood pressure significantly decreased and 66% of patients had reached the hypertension target values (<140/90 mmHg). Simultaneously the lipid profile also favorably changed, the total cholesterol and triglyceride values are significantly decrease and the HDL cholesterol was increased.

Key words: hypertensive patients with high risk, hypertension, combined antihypertensive and antilipid treatment

Levelezési cím:

Prof. Dr. Kékes Ede
IMS Kardiológia Budapest
1035 Vihar u. 29.
E-mail: ede.kekes@imskft.hu

RÖVID TARTALOM

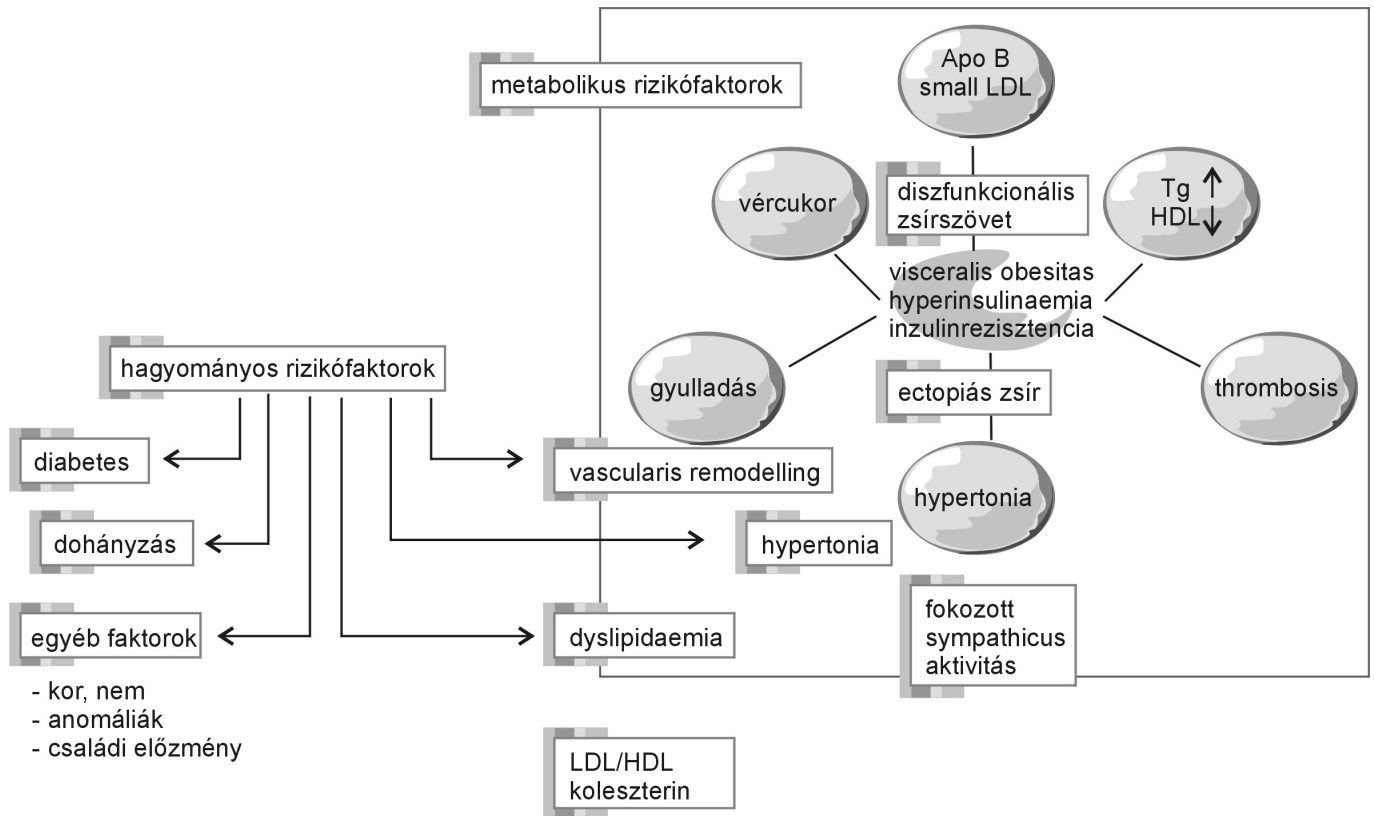
1. A vizsgálat előzményei
 - 1.1. A szív-és érrendszeri kockázat helyes értelmezése
 - 1.2. A hypertóniában jelen lévő egyéb cardiovascularis rizikófaktorok, anyagcserezavarok (metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes) együttes hatása
 - 1.3. Hypertóniához társult lipid- és szénhidrátanyagcsere-zavar Magyarországon
2. A nagy rizikójú betegeknek alkalmazott kezelések eddigi tapasztalatai
3. A vizsgálat leírása
 - 3.1. A célkitűzések
 - 3.2. Ellenőrzött kezelés alá került betegek
 - 3.3. Kizáró tényezők
 - 3.4. A célérték elérése
 - 3.5. Vizsgált paraméterek
 - 3.6. A megfigyelési periódusban (2 év) alkalmazott gyógyszerelés
- 3.7. Az adatok regisztrálása
- 3.8. Vizsgálati végpontok
4. A vizsgálatban szereplő betegek alapadatai
 - 4.1. Kor- és nemszerinti megoszlás
 - 4.2. Antropológiai adatok
 - 4.3. Vérnyomás mérések adatai
 - 4.4. Az anyagcsereértékek
 - 4.5. Cardiovascularis rizikóstatus
 5. Féléves eredmények
 - 5.1. Vérnyomás változások
 - 5.2. A szívfrekvencia
 - 5.3. Lipidprofilban bekövetkezett változások
 - 5.4. Az éhomi vércukorszint változása
 6. Megbeszélés

1. A VIZSGÁLAT ELŐZMÉNYEI

1.1. A SZÍV-ÉS ÉRRENDSZERI KOCKÁZAT HELYES ÉRTELMEZÉSE

Az utóbbi évtizedben megváltozott a szív- és érrendszeri rizikó értelmezése. Ma előszeretettel használjuk a globális rizikóstatus elnevezést, mely egyesíti a hagyományos és metaboli-

kus tényezőket. Ha a társadalomban a nagy rizikójú egyéneket akarjuk kiemelni és ellenőrizni, akkor leghelyesebb *Despres* koncepcióját (1) használunk (1. ábra). E felfogás szerint a hagyományos rizikófaktorok (dohányzás, dyslipidaemia, hypertonia stb.) együttesen elindítják az érstruktúra átalakulását (vascularis remodelling),



1. ábra. A globális rizikóstatus értelmezése Despres szerint (1)

mely a továbbiakban a lehetőséget ad a szöveti, szervi károsodások kialakulására. Másrészt a metabolikus tényezők – dominánsan a hasüregben lévő ectopiás zsírszövet indító stimulációja révén – számos direkt és közvetett hatás által elősegíti a gyulladásos, thromboticus folyamatok, illetve az inzulinrezisztencia révén a szénhidrát-anyagcsere burkolt és manifeszt formáinak (praediabetes, diabetes) kialakulását. Az anyagcsere-tényezőknél a magas triglicerid- és az alacsony HDL-koleszterin-szint a domináns tényező, de emögött a kisméretű, de nagy denzitású LDL-koleszterin-molekulák szerepe is jól ismert.

1.2. A HYPERTONIÁBAN JELEN LÉVŐ EGYÉB CARDIOVASCULARIS RIZIKÓFAKTOROK, ANYAGCSERE-ZAVAROK (METABOLIKUS SZINDRÓMA, 2-ES TÍPUSÚ DIABETES) EGYÜTTES HATÁSA

A hypertoniabetegségben az esetek jelentős részében a magas vérnyomás-

son túl egyéb kockázati tényezők, valamint társbetegségek szerepelnek, melyek nehezítik a szokványos gyógyszeres kezelés sikerét. A *Framingham tanulmány* eredményeinek 2000-es újraértékelése során Kannel (2) kimutatta, hogy a hypertoniabetegségben a férfiaknál csak 1%-ban, a nőknél csak 17%-ban nincs egyéb rizikófaktor.

Az USA-ban végzett *NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)* felmérés (1999-2002) adatai (3) arra utalnak, hogy hypertoniabetegségben minél nagyobb a társuló rizikófaktorok száma, annál nagyobb a coronariabetegség rizikója. Amennyiben a kezelt és nem kezelt betegek rizikóértékeit összehasonlították, azt észlelték, hogy a coronariarizikó a nem kezelt egyéneknél szignifikánsan nagyobb volt.

Ha a magas vérnyomás-betegséghez diabetes (2-es típus) vagy metabolikus szindróma társul, akkor a cardiovascularis veszélyállapot különösen megnövekszik. Alexander és mtsai (4) 2003-ban végzett feldolgozása alapján lát-

juk, hogy hypertoniás populációban a metabolikus szindróma önálló vagy diabetes mellitussal együttes megjelenése szignifikánsan fokozza, akár duplázza a cardiovascularis kockázatot. A metabolikus szindróma fontosságát jelzi a *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor vizsgálat* (5), melyben 12 éves megfigyelés során igazolták, hogy a metabolikus komponensek jelenlétében a coronariamortalitás relatív kockázata 3,5-szörösére, a cardiovascularis halálozásé 4-szeresére emelkedik az anyagcserezavar nélküli egyénekhez képest.

Az egyik legjobban ismert rizikótársulás a hypertonia és a kóros lipid-profil együttes megjelenése. A *MRFIT vizsgálat* (6) során igazolták, hogy a vérnyomás systolés értéke és az teljes koleszterinszint között olyan összefüggés áll fenn, mely szerint mindkét jellemző együttes emelkedése exponenciálisan növeli a coronariabetegség megjelenési rizikóját. A hypertonia és hypercholesterinaemia egymásra hatása bizonyított és kedvezőtlen (7). Az

oxidált LDL-koleszterin gátolja az endothelialis NO-szintáz aktivációját, így csökken az NO-termelés, kedvezőtlen lesz az érfa reaktivitása, merevbbé válik. A hypercholesterinaemia stimulálja a szöveti és plazma angiotenzin-kiáramlást és emeli a szöveti endotelinszintet (8, 9). Másik oldalról magasvérnyomás-betegségben az érfa falra nehezedő nyomás (shear stress), valamint a kialakuló oxidatív stressz elősegíti az LDL-molekulák penetrálódását és lerakódását az érfa falban (7).

Jelenlegi ismereteink szerint hypertoniabetegségben a nagy rizikójú egyéneket az alábbi kritériumok alapján tudjuk jellemezni

A nagy cardiovascularis rizikó csoportba sorolás legfontosabb kritériumai

1. A vérnyomás mértéke $>180/110$ Hgmm
2. Több mint 2 hagyományos rizikófaktor együttes jelenléte
3. Célszerv-károsodás
 - Balkamra-hypertrophia
 - Microalbuminuria
 - Vesefunkció-romlás
 - Carotisplakk-megjelenés
4. Metabolikus szindróma (visceralis obesitas, speciális dyslipidaemia, hypertonia, inzulinrezisztencia, szénhidrátanyagcsere-zavar)
5. Diabetes mellitus
6. Társbetegségek (vesebetegség, perifériás érbetegség, stroke, coronaria betegség)
7. A rizikóbecslések alapján:
 - Framingham rizikóbecslés szerint, akiknél a cardiovascularis kockázat 10% felett van,
 - SCORE stratifikáció szerint, akiknél a végzetes cardiovascularis kockázat 5% felett van (10)

1.3. HYPERTONIAHOZ TÁRSULT LIPID- ÉS SZÉNHIRÁT-ANYAGCSERE-ZAVAR MAGYARORSZÁGON

Magyarországon Kékes és Berentey (11) már 2001-ben beszámolt arról, hogy a hazai hypertoniás populációban igen magas az anyagcserezavarokban szenvedők száma, beleértve a jelentős testsúlytöbbletet is. A Magyar Hypertonia Regiszter pontos elem-

zést szolgáltatott számunkra, mintegy 60 000 hypertoniás beteg adatainak feldolgozása alapján. A Regiszter szerint a hypertoniás egyének 61%-ában magas az összkoleszterin-, 54%-ában emelkedett a szérumtriglicerid-szint és 49,4%-ban találtunk szénhidrátanyagcsere-zavart (5,6 mmol/l feletti éhomi vércukorértéket). Ehhez társult az a tény, hogy a vizsgált egyének 68%-ában abdominalis elhízást igazoltunk (12).

A metabolikus szindróma előfordulása a hazai hypertoniás populációban 59,6%-ra tehető a III. Magyar Konszenzus Konferencia (13) kritériumai alapján. Ugyanezen felmérés szerint az igazolt diabetes mellitusban (2-es típus) szenvedő hypertoniások aránya 33% (12).

2. A NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEKNÉL ALKALMAZOTT KEZELÉSEK EDDIGI TAPASZTALATAI

A nagy rizikójú hypertoniás egyéneknél a monoterápia helyett a sikeres célérték elérés érdekében az irányelvek kimondják a kombinált kezelés szükségességét (10). Az első terápiás áttörést az ACE inhibitorokhoz vagy ARB-khez adott thiazid készítmények tették. Újabban nagyon sikeres a dihydropyridin kalciumantagonistával (dominánsan amlodipin) történő ACE-inhibitor kombináció. Erre jó példa a közelmúltban publikált *ACCOMPLISH* vizsgálat (14), ahol a 42 hónapos kezelési időszak alatt az ACE-inhibitor + kalciumantagonista (amlodipin) kombinációval ugyanolyan mértékű vérnyomáscsökkenést lehetett elérni, mint az ACE-inhibitor + thiazid kezeléssel, azonban az előbbi kombinációnál a primer végpontként meghatározott cardiovascularis események előfordulása szignifikánsan, 20%-kal kisebb mértékű volt.

2007-ben már arról számoltak be, hogy az ARB + amlodipin kezeléssel a vérnyomáscsökkentés mértéke is szignifikánsan nagyobb a hagyományos kezelési móddal szemben (15). Az amlodipin minden kombinációban nagyon hasznos kapcsolódást jelent, mert a hypertoniabetegség számos formájában, idős egyéneknél (izolált systolés hypertonia) és diabeteses hy-

pertoniások esetében is sikerrel használják (16, 17).

A polypill stratégia gyakorlati alkalmazása során a nagy rizikójú hypertoniás betegeknek a kombinált antihypertensív kezeléshez antilipid, sőt antithrombocytá kezelést is csatolnak (18). Az utóbbi 1-2 évben már elkezdődött a fix kombinációjú antihypertensív szerek mellett olyan készítmények gyártása, ahol egy antihypertensív szert antilipid készítménnyel kombináltak, sőt megindultak a klinikai vizsgálatok is. A kombinált antilipid és antihypertensív kezelés sikerének legmeggyőzőbb bizonyítékát az *ASCOT LLA* vizsgálat (19) adta, ahol az amlodipin-ACE inhibitor kombinációhoz csatolt atorvastatin 36%-kal nagyobb csökkenést eredményezett a végzetes cardiovascularis eseményekben, mint a „tisztá” antihypertensív terápia. A *GEMINI* vizsgálatban az atorvastatin + amlodipin fix kombináció hatékonysága és biztonságossága a több rizikófaktorral rendelkező hypertoniás betegek széles körében igazolódott (20).

3. A VIZSGÁLAT LEÍRÁSA

3.1. A CÉLKITŰZÉSEK

A több támadáspontú (antilipid, antihypertensív, antithrombocytá) kezelésben részesülő, közepes vagy nagy cardiovascularis kockázatú hypertoniás betegek prospektív epidemiológiai vizsgálata a magyar populációban. A vizsgálat célkitűzése annak bizonyítása, hogy a speciálisan összeállított kombinált kezelés sikeres a hypertoniabetegségben a célvérnyomás elérésében még akkor is, ha ahhoz jelentős rizikófaktorok, társbetegségek (lipid-anyagcsere-zavar, metabolikus szindróma vagy 2-es típusú diabetes) csatlakoznak, illetve hatékony a normális vagy optimális vérnyomásszint elérésében és képes kedvezően befolyásolni a cardiovascularis rizikófaktorokat.

A vizsgálat során mértük

- a hypertoniás betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének hatékonyságát, a célvérnyomásérték elérését,
- a normális vagy optimális lipid-célértékek (koleszterin- és trigliceridszint) elérését,

- a cardiovascularis kockázat csökkentését (SCORE klasszifikáció alapján),
- hogy az új gyógykezelési formák (fix kombináció, a gyógyszerbevételei compliance) milyen mértékben segítik elő a célértékek elérését.

3.2. ELLENŐRZÖTT KEZELÉS ALÁ KERÜLT BETEGEK

- 40-75 év között mindkét nemű betegek, akiknél nem kezelt esetekben a systolés-diastolés vérnyomás 160/90 Hgmm felett, izolált systolés hypertoniánál a systolés vérnyomás 160 Hgmm felett van, vagy
- kezelt hypertoniás betegeknél, akiknél az eddigi kezeléssel nem érték el a célvérnyomást (140/90 Hgmm alatti érték, diabetes mellitusban 130/80 Hgmm-alatti érték) és
- hyperlipidaemiájuk van, vagy megfelelnek a III. Magyar Konszenzus Konferencia (21) kritériumai alapján:
 - **nagy kockázatnak:** összkoleszterin > 8 mmol/l; vérnyomás > 180/110 Hgmm; BMI > 35 kg/m²; meszes plakk az érrendszerben vagy SCORE kockázat > 5 %; illetve
 - **közepes kockázatnak:** összkoleszterin > 5 mmol/l; triglicerid > 1,7 mmol/l; BMI > 26 kg/m²; SCORE 3-4%;
 - 2-es típusú diabetes mellitusban vagy metabolikus szindrómában szenvedő hypertoniás betegek.

3.3. KIZÁRÓ TÉNYEZŐK

- 1-es típusú diabetes,
- súlyos vesebetegség vagy vesefunkciózavar,
- krónikus tüdő-, májbetegség,
- malignus daganat.

3.4. A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE

1. Systolés-diastolés hypertoniában a 140/90 Hgmm alatti (cukorbetegknél 130/80 Hgmm alatti) célérték elérése és legalább egy éves fenntartása

2. Izolált systolés hypertonia esetében a 140 Hgmm systolés érték elérése és legalább egy éves fenntartása a cél.
3. Az antilipid kezelésnél, közepes rizikó esetében, az összkoleszterin érték 5,0 mmol/l, nagy rizikó esetében 4,5 mmol/l alá történő csökkentése a cél. A trigliceridszint esetében mindkét kockáztnál 1,7 mmol/l alatti a célérték.

3.5. VIZSGÁLT PARAMÉTEREK (ELLENŐRZÉS: INDULÁSKOR, 1, 3, 6, 12, 24 HÓNAP MÚLVA)

1. Vérnyomásmérés ülő helyzetben, 5 percnyi pihenés után, egymást követő 2 alkalommal. A két mérés között minimálisan 2 percnél kell eltelnie.
2. A vérnyomásmérést higanyos vagy elektromos mérőeszközzel lehet elvégezni, de csak karmandzsetta használatával. A karvastagságot az indításkor figyelembe kell venni. A vérnyomásmérés lehetőleg mindig azonos időpontban, illetve időszakban történjen (reggel, délelőtt, vagy délután).
3. Pulzusmérés.
4. Laboratóriumi vizsgálatok. A rutin vizsgálati eredmények felhasználása: vércukor, összkoleszterin, triglicerid, HDL-, LDL-koleszterin, húgysav (opcionális), CK, SGPT.
5. Antropológiai adatok (testsúly, testmagasság, BMI, derékméret).
6. Rizikóstátusz meghatározás a SCORE beosztás alapján.

3.6. A MEGFIGYELÉSI PERIÓDUSBAN (2 ÉV) ALKALMAZOTT GYÓGYSZERELÉS

- Antihypertensív kezelés során az indítás 5 mg amlodipin + 10 mg lisinopril fix dózisú kombinációs tablettával.
- Amennyiben a célértéket a beteg nem érte el, akkor egy hónap után a dózist duplázzuk.
- Amennyiben a célértéket a beteg 3 hónap alatt sem érte el, akkor az orvos további kiegészítő gyógyszeres kezelést indíthat, első lépésben thiazid diuretikum (12,5, majd 25 mg) hozzáadásával.

- Az antilipid kezelés során a betegek indításként atorvastatint kapnak. Az indító dózist az irányelvek alapján a rizikó státusz és az összkoleszterin-érték szerint szabtuk meg. A statin kezelés során a CK, SGPT, valamint az izomfájdalom ellenőrzését végezték.
- A cukorbetegség kezelését a kezelőorvosra bíztuk.

3.7. AZ ADATOK REGISZTRÁLÁSA

- A betegek adatai elektronikus adatlapra kerültek (az adatvédelmi és adatkezelési előírásoknak megfelelően és titkosított formában), önálló program keretében
- A személytől függetlenül a Magyar Hypertonia Társaság Metabolikus Munkacsoportjának adatbázisába kerültek és kerülnek. A résztvevő orvosok az adatrögzítő programot megkapják, azt csak a megadott jelszó alapján használhatják

3.8. VIZSGÁLATI VÉGPONTOK

- A vérnyomás- és lipid-célértékek elérése.
- A rizikó állapot javulása (SCORE érték csökkenés).
- Szervi szövődemény kialakulása (ischaemiás szívbetegség, vesebetegség, járási nehezítettség, agyi esemény, látászavar).
- Kórházi kezelés szív-érrendszeri okból.
- Cardiovascularis halál.
- Egyéb eredetű halál.

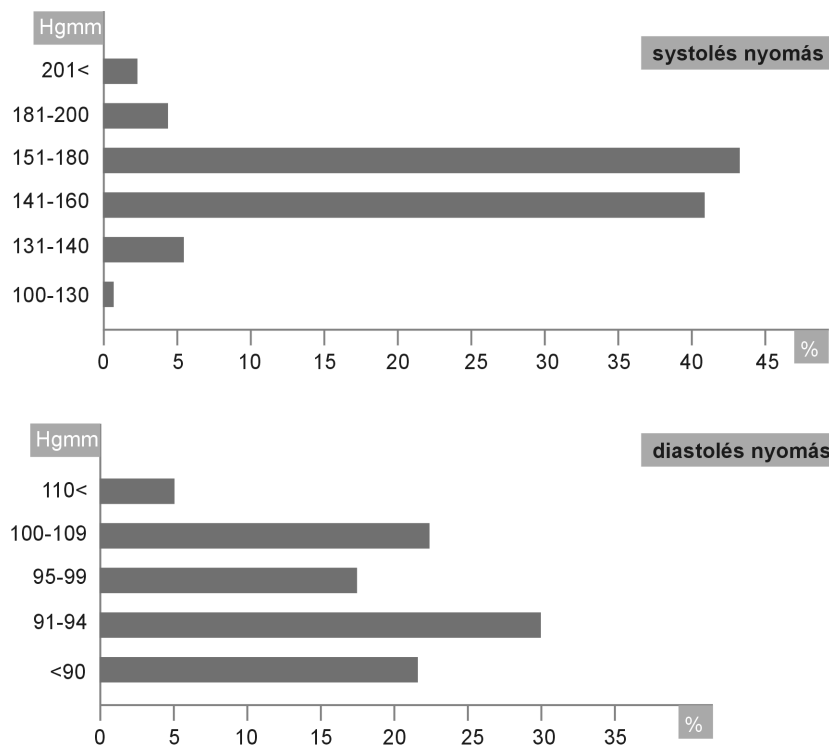
4. A VIZSGÁLATBAN SZEREPELŐ BETEGEK ALAPADATAI

4.1. KOR- ÉS NEMSZERINTI MEGOSZLÁS

Összesen 920 hypertoniás beteg megfigyelését indítottuk el. A belépési kritériumok alapján a programba 348 férfi (átlagos életkor 59,6 év) és 432 nő (átlagos életkor 61,4 év) került.

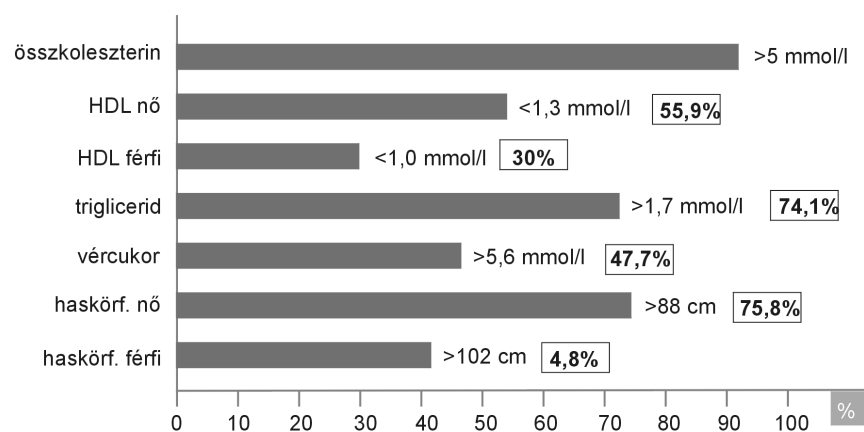
4.2. ANTROPOLÓGIAI ADATOK

Az induló testtömegindex átlaga a férfiaknál $29,68 \pm 4,9$ kg/m², nőknél $29,63 \pm 5,2$ kg/m² volt. A haskörfogat



2. ábra. A vizsgálat indulásakor mért vérnyomásértékek százalékos megoszlása

1. táblázat. A vizsgált anyagcsere-jellemzők az indulásakor		
Jellemzők	Nem	Átlag $\pm$ SD
Összkoleszterin	Mindkét nem	$6,35 \pm 0,88$ mmol/l
LD-koleszterin	Mindkét nem	$4,01 \pm 0,94$ mmol/l
Triglicerid	Mindkét nem	$2,36 \pm 1,12$ mmol/l
HDL-koleszterin	férfi	$1,31 \pm 0,70$ mmol/l
	nő	$1,36 \pm 0,45$ mmol/l
Húgysav	férfi	$336 \pm 25,6$ μ mol/l
	nő	$288 \pm 24,6$ μ mol/l



3. ábra. A metabolikus komponensek százalékos előfordulása a vizsgálat indításakor

átlag a férfiaknál $102,2 \pm 13,3$ cm, nőknél $98,25 \pm 13,8$ cm volt. A metabolikus szindróma ATP III szerinti kritériumai (22) alapján a férfiak haskörfogata 42,8%-ban, a nőké 75,9%-ban volt 102, illetve 88 cm felett.

4.3. VÉRNYOMÁSMÉRÉSEK ADATAI

Az indításnál a systolés érték átlaga $161,43 \pm 14,09$ Hgmm, a diastolés értéke $93,48 \pm 8,54$ Hgmm volt. A 2. ábra mutatja a vérnyomásértékek százalékos megoszlását. A diastolés értékeknél a 90 Hgmm alatti értékek magas százalékaránya jelzi, hogy a vizsgált populációban magas az izolált systolés hypertóniás (ISH) esetek száma (systolés nyomás 140 Hgmm felett és a diastolés 90 Hgmm alatt).

4.4. AZ ANYAGCSEREJÉRTÉKEK

Az induláskor mért anyagcsere jellemzők összesítését az 1. táblázatban mutatjuk be

4.5. CARDIOVASCULARIS RIZIKÓSTÁTUS

A programba került betegek kóros rizikóstatusát jellemzi, hogy a vizsgált egyének 94,8%-ában 5 mmol/l feletti összkoleszterin-, az esetek 74%-ában 1,7 mmol/l feletti trigliceridértéket találtunk. A húgysav tekintetében a nőknél szignifikánsan alacsonyabb az átlagszint, a férfiaknál 36%-ban találtunk emelkedett: 360 μ mol/l feletti értéket. A metabolikus komponensek előfordulási arányát a 3. ábrán mutatjuk be. A komponensek esetében a III. Magyar Konszenzus Konferencia állásfoglalását (21) vettük figyelembe. Ennek megfelelően az éhomi vércukorértéket már 5,6 mmol/l felett is kórosnak tartottuk. Ez a betegek 47,7%-ában fordult elő.

Manifeszt 2-es típusú diabetes mellitust 203 esetben regisztráltunk.

Minden esetben elvégeztük a SCORE szerinti rizikófelbecslést. A magas rizikóstatusát jellemzi, hogy a betegek 36%-ában a végzetes cardiovascularis rizikó 5–10% közé esett és 16%-ban ez 10% feletti volt.

Cardiovascularis eseményt az induláskor nem észleltünk.

5. FÉL ÉVES EREDMÉNYEK

5.1. VÉRYOMÁSVÁLTOZÁSOK

5.1.1. Systolés és diastolés átlag érték az összes betegben

Az indulási értékhez viszonyítva a systolés és diastolés átlag érték már a 3 hónapban szignifikánsan csökkent és a csökkenés tovább mélyült a 6 hónap végére. A csökkenés mindkét nemben azonos mértékű volt (2. táblázat).

5.1.2. A vérnyomásértékek változása diabeteses hypertóniásokban

A vérnyomás szignifikáns csökkenése a diabeteses hypertóniás betegekben a nem cukorbetegéknél észlelttel csaknem teljesen egyező mértékben következett be három illetve hat hónap alatt (4. ábra). A systolés és diastolés értékek csökkenése legnagyobb mértékben a 3 hónap végén alakult ki.

5.1.3. A vérnyomás-célértékek kialakulása

A két nemben eltérően alakult a célértékek elérése. A systolés 140 Hgmm-es értéket a 6. hónap végére a férfiak 66,7%-a, a nők 70,7%-a érte el. A 90 Hgmm diastolés célértéket a férfiak 80,9%-a, a nők 86,5%-a érte el. A 85 Hgmm-es értéket is igen magas százalékban érték el mindkét nem esetében (3. táblázat).

5.1.4. A 140/90 Hgmm célérték elérése a vizsgált populációban

A harmadik hónap végére a betegek 58%-a, a hatodik hónap végére 66,1%-a érte el a <140/90 Hgmm-es célértéket. A <130/80 Hgmm-es célértéket a diabeteses betegek 11,1%-a érte el.

5.2. A SZÍVFREKVENCIA

A szívfrekvencia átlaga induláskor $78,6 \pm 6,7$ ütés/perc volt. Ez a 6. hónap végére $72,3 \pm 5,4$ ütés/percre

csökkent. A diabeteses hypertóniásoknál a pulzusszám induláskor magasabb volt és kisebb mértékben csökkent ($80,1 \pm 9,07$ ütés/percről $77,2 \pm 8,05$ ütés/percre).

5.3. LIPIDPROFILBAN BEKÖVETKEZETT VÁLTOZÁSOK

5.3.1. Az összkoleszterin- és trigliceridszint

Az összkoleszterinérték az induláskor $6,33 \pm 1,01$ mmol/l volt. Ez az érték 3 hónap múlva $5,15 \pm 0,88$ mmol/l-re csökkent, majd 6 hónap múlva további szignifikáns csökkenést észleltünk: $4,94 \pm 0,8$ mmol/l-re. A változások erősen szignifikánsak voltak ($p < 0,001$).

A szérumtriglicerid-szint indulási értéke $2,41 \pm 1,43$ mmol/l volt. Ezen átlagérték a 3. hónap végére $1,83 \pm 0,89$ mmol/l-re, a 6. hónap végére $1,7 \pm 0,64$ mmol/l-re csökkent. A változások szignifikánsak voltak ($p < 0,01$).

Az 5. ábrán mutatjuk be, hogy a koleszterin- és trigliceridszint megoszlása egyértelműen eltolódott az alacsonyabb vagy normális értékek felé. Az 1,7 mmol/l alatti trigliceridértékek aránya a 6. hónap végére megduplázódott.

A koleszterin- és trigliceridértékek a diabeteses hypertóniás egyének esetében is szignifikánsan csökkentek.

5.3.2. HDL-koleszterin

A kezelés során az összes vizsgált betegben – férfiaknál és nőknél egyaránt – szignifikánsan emelkedett a HDL-koleszterin-szint. Nők esetében magasabb volt az indulási érték és ennek megfelelően nagyobb méretű volt az emelkedés is.

Diabeteses hypertóniásoknál hasonló növekedési tendenciát láttunk, nőknél a növekedés mértéke azonban kisebb volt (4. táblázat).

5.4. AZ ÉHOMI VÉRCUKORSZINT VÁLTOZÁSA

Az összes vizsgált beteg esetében az éhomi vércukorszint folyamatosan csökkent. A csökkenés az első 3 hónapban volt szignifikáns. Diabeteses

2. táblázat. A vizsgált anyagcsere-jellemzők az induláskor

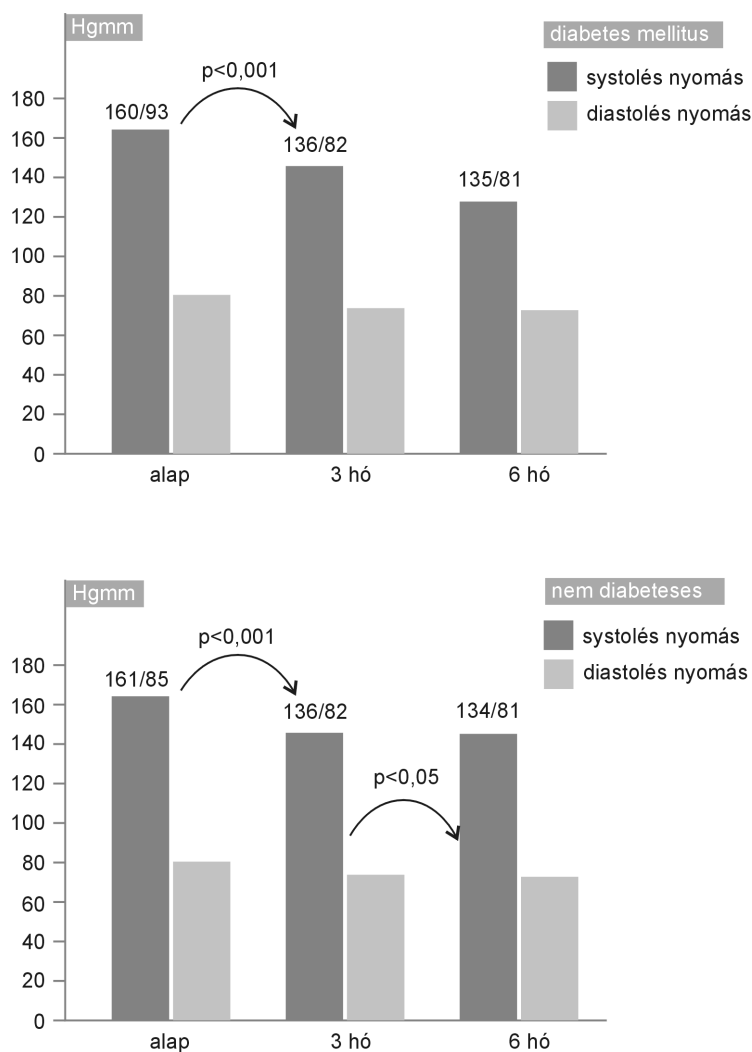
	NŐK			FÉRFIAK		
	alap	3 hó	6 hó	alap	3 hó	6 hó
systolés						
átlag Hgmm	161,1	136,2	134,1	161,7	136,2	134,6
SD	13,36	11,25	9,01	14,8	12,7	10
		***	**		***	**
diastolés						
átlag Hgmm	92,8	82,5	81,1	94,0	83,0	81,2
SD	8,5	8,02	6,41	10,25	8,51	8,09

A változás jelentős része az első három hónapban következett be

*** $p < 0,0001$, ** $p < 0,05$

3. táblázat.

a) A 140 Hgmm alatti systolés értéke elérése nemek szerint				
	alap	3 hó	6 hó	
férfi	2,3%	57,9%	66,7%	<140 Hgmm
nő	3,3%	53,1%	70,7%	<140 Hgmm
b) A diastolés célvérnyomások elérése a nemek szerint				
férfi	21%	80,8%	80,9%	<90 Hgmm
nő	20%	78,4%	86,0%	<90 Hgmm



4. ábra. A vérnyomás csökkenésének mértéke a diabeteses és nem diabeteses hypertoniás egyénekben csaknem teljesen egyező volt

4. táblázat. A vizsgált összes hypertoniás és a diabeteses hypertoniás beteg HDL-szintjének változása a nemek szerint

		FÉRFIAK		NŐK	
		Átlag (mmol/l)	SD	Átlag (mmol/l)	SD
Összes	alap	1,31	0,87	1,36	0,86
	3 hó	1,4	0,7	1,48	0,73
	6 hó	1,42	0,68	1,48	0,34
Diabetes	alap	1,37	1,01	1,2	0,38
	3 hó	1,47	0,63	1,37	0,5
	6 hó	1,5	0,96	1,39	0,34

hypertoniásoknál is csökkent az átlagérték. Itt a kiindulási értékhez képest mind a 3 mind a 6 hónapos értékek csökkenése minden esetben szignifikáns volt (5. táblázat).

6. MEGBESZÉLÉS

Először 2002 ben Yusuf (23) alapozta meg a polypill stratégia alapelveit, mikor kifejtette, hogy szekunder prevenció esetén a béta-blokkolók

25%-kal, az aspirin 25%-kal, az ACE-inhibitorok 25%-kal és a lipidcsökkentő statinok pedig 30%-kal képesek a cardiovascularis események relatív rizikóját csökkenteni. Ezt követően Wald és Low 2003-ban (24) publikálták, hogy a szekunder prevenció céljából olyan tablettát kell összeállítani, melyben statin, ACE-inhibitor és antithrombocytá szer együttesen van jelen. Az utóbbi években elkezdődött a fix kombinációjú antihypertensív szerek tervezése és bevezetése, ahol két antihypertensív szert egymással, vagy antilipid készítménnyel kombináltak. Megindultak a klinikai vizsgálatok is. A kombinált antilipid és antihypertensív kezelés sikerének legmeggyőzőbb bizonyítékát az ASCOT LLA vizsgálat (25) adta, ahol az ACE inhibitor+amlodipin kombinációhoz adott atorvastatin 36%-kal nagyobb méretű csökkenést eredményezett a végzetes cardiovascularis eseményekben, mint a „tisztá” antihypertensív terápia. Nem véletlen, hogy a World Heart Federation 2008-as állásfoglalásában rögzíti, hogy a polypill stratégia elérte a klinikai tesztelés fázisát (26). A kettős célértékre (antihypertensív és antilipid) törekvés nemcsak a vérnyomás- és a lipidértékek normalizálódásához vezetett, hanem szignifikánsan csökkent a CV-események előfordulása (27) is.

Az ma már nem kétséges, hogy a RAAS-gátlás (ACE-inhibitor vagy angiotenzinreceptor-blokkolás) alapelve a nagy rizikójú hypertoniás betegek terápiás beállításának, hiszen a renin-angiotenzin rendszer blokkolása meggátolja a kóros érstruktúra kialakulását, a gyulladásos folyamatokat, az LDL-koleszterin oxidációját, az ér fal simaizomsejtjeinek burjánzását, javítja az endotheldiszfunkciót (28). A RAAS blokkolása gátolja a hypertoniás és diabeteses szövődmények kialakulását, sőt megakadályozhatja az új diabetes kialakulását is (HOPE, MICRO HOPE, PROGRESS, ADVANCE) (29-32).

Bizonyítás nyert az is, hogy a kalciumantagonista szerek – elsősorban a dihydropyridin típusúak – az ismert vasodilatatív hatáson túl egyéb, az ér fal atheromás elváltozásait is kedvezően befolyásoló hatásokkal is rendelke-

5. táblázat. Az éhomi vércukorszint változása az összes betegnél, illetve a diabeteses hypertóniásoknál

	Alap (mmol/l)	Átlag SD	
		3 hó	6 hó
Összes	6,1±3,0	5,79±1,57*	5,74±1,52
Diabetes	7,86±2,3	7,10±2,2 *	6,69±1,9 *

* = $p < 0,01$ szignifikanciát jelöl

nek (33). A vasculoprotectiv hatás az endotheldiszfunkció javításán, az atheromás plakk kialakulásának gátlásán, antioxidáns hatáson és antithrombocytá tulajdonságon alapul (34). A legtöbb bizonyítékot az amlodipin és a lacidipin esetében írták le (35, 36).

Canon metaanalízise arra utal (37), hogy az intenzív statinkezelés a standard kezelési formákkal összehasonlítva nemcsak sokkal eredményesebben tudja az LDL koleszterin szintet csök-

kenteni, hanem ezzel és a statinok – pleiotrop hatása révén – csökkenti a cardiovascularis események előfordulási rátáját. A REVERSAL vizsgálatban (38) igazolták, hogy az atorvastatinnal történt LDL-koleszterinszint legalább 50%-os csökkentése képes volt az atheromás folyamatok progressziójának visszaszorítására. Más hasonló vizsgálatok is igazolják az atorvastatin kedvező preventív hatását a cardiovascularis események előfor-

dulására (ASCOT LLA GREACE) (25, 32).

Az eddigi nemzetközi tapasztalatok alapján a hazai hypertóniás, nagy szív- és érrendszeri rizikójú betegeknél elindítottuk a kombinált antihypertensív és antilipid kezelést, melyet az esetek 70%-ában aspirin-kezeléssel is kiegészítettek a kezelőorvosok. A nagy rizikóval rendelkező egyének közé tartoztak azok is, akik metabolikus szindrómában vagy diabetes mellitusban (2-es típus) szenvednek. A rizikóbecslést az európai SCORE beosztás szerint végeztük el. A megfigyelést tervező és elemző munkacsoport nem avatkozott be a mindennapos kezelési gyakorlatba, csak az előzetes ajánlott protokoll alapján regisztrálta a betegek vérnyomásában, illetve anyagcserekomponenseiben bekövetkező változásokat.

Jelen tanulmányunkban az alapadatokat, valamint a fél éves kezelés hatására bekövetkezett változásokat mutattuk be.

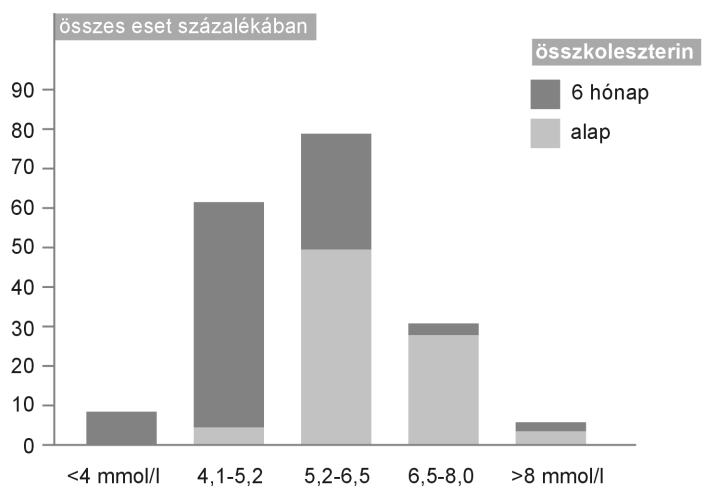
A fél éves értékelés során számunkra is meglepő módon kiváló eredményeket kaptunk:

- a hypertóniás betegeknél a 140 Hgmm alatti systolés értéket a férfiak 66,7%-a, a nők 70,7%-ában sikerült elérni,
- a 90 Hgmm alatti diastolés értéket a férfiak 80,9%-a, a nők 86,5%-a érte el,
- a 140/90 Hgmm-s célértéket összesítésében a betegek 66%-a érte el.

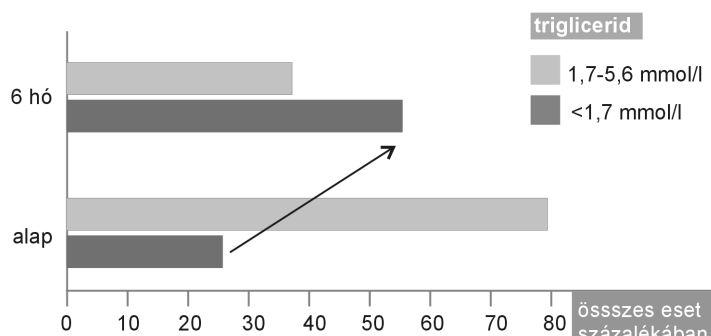
Ezek az eredmények megfelelnek a legújabb amerikai és kanadai adatoknak (40, 41) a kezelt hypertóniás populációban. A diastolés célértéket mindig könnyebb elérni, ez ebben a vizsgálatban igazolódott, de a betegekkel való intenzívebb foglalkozást jelezte, hogy azt igen magas arányban sikerült elérni. Feltűnő, hogy a nők esetében még magasabb volt a sikeres beállítás aránya.

Kiemelten fontosnak tartjuk, hogy a diabeteses hypertóniás betegeknél is sikerült 6 hónap alatt az átlagértékeket 140/90 Hgmm alá vinnünk.

A lipidprofil kedvező változása az összkoleszterinszint és a trigliceridszint csökkenésében nyilvánult meg. Az atorvastatin javasolt dózisa hatására az 1,7 mmol/l alatti trigliceridérték-



az alacsony értékek domináltak fél éves kezelés után



az 1,7 mmol/l alatti esetek száma megduplázódott fél év alatt

5. ábra. A fél éves atorvastatin kezelés hatására a koleszterinértékek az 5,2 mmol/l alá koncentráálódtak, a trigliceridszintnél az 1,7 mmol/l alatti értékek 6 hónap alatt megduplázódtak

kel rendelkező hypertóniások aránya megduplázódott. A koleszterinértékek megoszlása azt mutatta, hogy a többség koleszterinszintje az 5 mmol/l alatti értékek felé tolódott el. A HDL-

koleszterin-szint szignifikáns emelkedését észleltük mindkét nem esetében.

Vizsgálataink arra utalnak, hogy kérdésfeltevéseink első részére pozitív választ tudtunk adni, mert a kettős cél-

értékeket (vérnyomás- és lipidprofil) már 6 hónap alatt magas arányban sikerült elérni a nagy rizikójú hypertóniás betegekben.

IRODALOM

- Despres JP, Brewer B metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance. *Eur Heart J* 2008; 10 Suppl B:1-3.
- Kannel WB: Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2000; 85:251-255.
- National Health and Nutrition Examination Survey. NHANES 1999-2002 USAMensah G. NHANES. Eighteenth Annual Scientific Meeting and Exposition of the American Society of Hypertension. May 14-17, 2003, New York, NY.
- Alexander CM, Fall AJ, Kadiol DF, et al: Cardiovascular events and diabetes. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA*, 2002; 288:2709-2716.
- Neaton JD, Wentworth D; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
- Esposito AC: Emerging insights into hypertensin and dyslipidemia synergies. *Eur Heart J* 2004; 6, Suppl G:8-12.
- Kotchen TA, Talwalkar RT: Increased enzymatic activity of renin and hyperlipidemia. *Am J Physiol* 1981; 240:60-64.
- Mathew V, Cannan CR, Miller VM, et al: Enhanced endothelin mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal NO activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96:1933-1939.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1105-1187
- Kékes E, Berentey E: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok essentiális hypertóniában. *Orv Hetil* 2001; 142:819-827.
- Kékes E, Schanberg Zs, Pál L és mtsai: A MHT Éljen 140/90 Hgmm alatt eredményei. *Metabolikus rizikó a hazai hypertóniás populációban. Metabolizmus* 2006; 12:Suppl. H 1-7.
- Karádi I. Lipid irányelvek áttekintése (III. Magyar Konszenzus Konferencia) *Metabolizmus*, 2008; 6, Suppl.:A 49-54.
- Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology 57th Annual Scientific Session; March 31, 2008; Chicago. USA.
- Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 9:563-80.
- Davidovich IM; Petrichko TA. Combined therapy with amlodipine and lisinopril in arterial hypertension: efficacy of a low-dose combination. *Ter Arkh* 2006; 78(5):65-8
- Philipp T, Smith TR, Glazer R; wo multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29:563-580
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- Neutel J, LaSalle J, Berman L, et al. Dual goal attainment with amlodipine/atorvastatin single pill in a broad range of patients: results from the GEMINI study. *Am J Hypertens* 2004; 17: Suppl. A:184-188.
- Karádi I. Lipid irányelvek áttekintése (III. Magyar Konszenzus Konferencia) *Metabolizmus* 2008; 6: Suppl. A 49-54
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Yusuf S: Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360:2-3.
- Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al: ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- World Heart Federation. Polypill reaches clinical testing phase [press release]. May 19, 2008. <http://www.worldheart.org/press/press-releases/news-details/article/polypill-reaches-clinical-testing-phase-1/>
- Benner JS, Cherry SB, Erhardt L, et al: A program to evaluate and communicate 10-yr risk of CHD reduces predicted risk versus usual care: The Risk Evaluation and Communication Health Outcomes and Utilization Trial (REACH OUT). *Eur Heart J* 2007; 28:264.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Scglaich MP, et al: Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369:1208-1219.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG: Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes- Part I: Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:631-642.
- PROGRESS Collaborative Group Effects of perindopril based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24:475-484.
- ADVANCE Collaborative Group Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-840.
- Kékes E: Kalcium antagonistával az atherosclerosis ellen. *Háziorv. Továbbképző Szle* 2005; 10:90-98.
- Haller H, Cosentino F, Lüscher TF: Endothelial dysfunction- Hypertension-atherosclerosis. *Drugs* 2002; 3:311-323.
- Mason RP: Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165:191-199.

36. Cristofori P, Lanzoni A, Quartaroli M, et al: The calcium channel blocker lacidipine reduces the development of atherosclerotic lesions in the apo-E deficient mouse. *J Hypertens* 2000; 18:1429-1436.
 37. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al: Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-445.
 38. Nissen SE, Tuzen EM, Libby P, et al: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
 39. Mikhailidis DP, Wierzbicki AS: The GREek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:215-219.
 40. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient Hypertension Treatment, Treatment Intensification, and Control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167:141-147.
 41. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Older U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:1056-1065.
 42. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 9:563-80.
-

Diastolés diszfunkció idős, hypertóniás betegekben

Diastolic dysfunction in elderly, hypertensive patients

Dénes Mónika¹, Kiss István², Lengyel Mária¹

¹Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

²Fővárosi Szent Imre Kórház, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (6):212-218.

ÖSSZEFOGLALÁS A hypertonia (HT) számos cardiovascularis betegség rizikófaktora, köztük a diastolés szívelégtelenségé (SZE) is. A diastolés diszfunkció (DD) megítélése prognosztikai szempontból is fontos. Célunk ezért az volt, hogy meghatározzuk a DD egyes stádiumainak gyakoriságát idős, nem szívelégtelen, megtartott systolés funkciójú, hypertóniás betegekben. Vizsgáltuk, hogy a DD stádiumainak pontos meghatározásában a tüdővéna görbe és a szöveti Doppler (TDI) görbe elemzése mennyivel járul hozzá a rutin echokardiográfiai vizsgálathoz. Betegek: 322 beteg (118 férfi, átlagos életkor: $70,8 \pm 9,1$ év) teljesítette a bevonási kritériumokat: életkor ≥ 50 év, megtartott systolés funkció (ejekciós frakció: $EF \geq 45\%$), sinus ritmus, normális vesefunkció, SZE-re utaló tünetek hiánya. Módszerek: mértük a bal kamrai EF-t, falvastagságot, bal pitvar (BP) hosszát, mértük a mitralis beáramlás E és A sebességeit, a decelerációs időt (DT), TDI-vel a mitralis anulus laterális szélén a koradiastolés Ea sebességet, a tüdő véna görbe S és D sebességeit, valamint számítottuk az E/A, E/Ea és S/D hányadosokat, és a bal kamrai rigiditást ($BKR = E/Ea/Dd$, ahol Dd a végdiastolés átmérő). Magas töltőnyomásra (MTNY) utalt, ha $DT < 150$ ms, $E/Ea \geq 7$, és/vagy $S/D < 1$. A DD-t a következőképpen osztályoztuk: enyhe: $E/A < 1$, $DT > 240$ ms, közepes DD: normális mitralis beáramlási görbe mellett ($E/A \geq 1$ és $DT 150-240$ ms) MTNY, súlyos DD: $E/A > 1$, $DT < 150$ ms. Eredmények: 63 esetben (19,5%) nem igazolódott DD, 150 esetben (46,5%) enyhe, 87 esetben (27%) közepes, 23 esetben (7%) súlyos fokú DD-t találtunk. Korban nem volt különbség a csoportok között. Enyhe fokú DD-ben a BP ($46,9 \pm 7,9$ mm) kisebb volt, mint a közepes (vs. $53,9 \pm 7,0$ mm), vagy súlyos fokú (vs. $53,9 \pm 6,9$ mm; $p < 0,001$ resp.) DD esetén. Kiseb E-a-t találtunk enyhe és közepes fokú DD-ban a DD nélküli betegekhez képest ($14,8 \pm 2,3$ vs. $12,2 \pm 2,4$ cm/s, $p < 0,001$; vs. $13,3 \pm 2,6$ cm/s, $p = 0,005$). A BKR közepes DD-ben magasabb volt, mint enyhe fokú DD-ben ($0,15 \pm 0,05$ vs. $0,10 \pm 0,03$, $p < 0,01$). 149 esetben találtunk normális mitralis beáramlási görbét, ebből 86 esetben (58%) igazolódott MTNY. Következtetések: idős, hypertóniában szenvedő, nem szívelégtelen betegek egyharmadánál igazolódott magas töltőnyomással járó DD. Kiegészítve a vizsgálatot TDI-vel és a tüdővéna görbe elemzésével, a normális mitralis beáramlási görbéjű betegek több mint felének volt magas töltőnyomása.

Kulcsszavak: hypertonia, diastolés diszfunkció, szöveti Doppler-echokardiográfia

SUMMARY Hypertension (HT) is an important risk factor of several cardiovascular diseases, such as diastolic heart failure (HF). Whereas diastolic dysfunction (DD) is a novel prognosticator. The aim of this study was to assess the different stages of DD in elderly, HT patients with preserved systolic function and without HF, and to investigate the role of tissue Doppler imaging (TDI) and pulmonary venous (PV) flow added to the routine echocardiographic assessment. Patients: 322 patients (118 males, mean age: 70.8 ± 9.1 yrs) fulfilled the inclusion criteria: age > 50 years, preserved systolic function (ejection fraction: $EF > 45\%$), sinus rhythm, normal renal function, no symptoms of HF. Methods: we measured left ventricular EF, wall thickness, longitudinal left atrial (LA)

Levezetési cím:

Dr. Dénes Mónika
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet
1096 Budapest, Haller utca 29.
E-mail: denesmoni@gmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezető

Módszerek

Betegek
Echokardiográfia
Statisztika

Eredmények

A betegcsoportok összehasonlítása
Diastolés funkció
Az echokardiográfiai paraméterek összefüggései
Szöveti Doppler-echokardiográfia szerepe normális mitralis beáramlás esetén

Megbeszélés

A vizsgálat korlátai

Következtetés

dimension, E, A velocities and deceleration time (DT) of the mitral inflow pattern, early diastolic velocity (Ea) of the lateral mitral anulus, measured by TDI, and S and D velocities of the PV flow. We calculated the E/A, E/Ea and S/D ratios, and we estimated the left ventricular stiffness ($LVS = E/Ea/Dd$, where Dd is the end-diastolic dimension). $DT < 150$ ms, $E/Ea \geq 7$, and/or $S/D < 1$ indicated elevated filling pressure (EFP). Mild DD was defined as $E/A < 1$ and $DT > 240$ ms; moderate DD as normal mitral inflow pattern ($E/A \geq 1$ and $DT 150-240$ ms) and EFP; severe DD as $E/A > 1$ and $DT < 150$ ms. Results: There was no DD in 63 cases, mild DD in 150 cases, moderate DD in 87 cases, and severe DD in 23 cases. There was no age difference between the groups. In mild DD LA was smaller than in moderate or in severe DD (46.9 ± 7.9 mm vs 53.9 ± 7.0 mm; vs 53.9 ± 6.9 mm; $p < 0.001$ resp.). Compared to patients without DD the Ea was decreased in mild and moderate DD (14.8 ± 2.3 vs 12.2 ± 2.4 cm/s, $p < 0.001$; vs 13.3 ± 2.6 cm/s, $p = 0.005$). The LVS was higher in moderate DD than in mild DD (0.15 ± 0.05 vs 0.10 ± 0.03 , $p < 0.01$). Normal mitral inflow pattern was found in 149 patients, out of whom 86 had EFP (58%). Conclusions: one third of elderly, hypertensive patients with preserved systolic function had asymptomatic DD with EFP. More than half of the patients with normal mitral inflow pattern had EFP, when TDI and PV was added to standard echocardiographic assessment.

Key words: hypertension, diastolic dysfunction, tissue Doppler imaging

BEVEZETŐ

Magyarországon a hypertonia népbetegség, a Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint majdnem kétfélmillió felnőtt szenved magasvérnyomás-betegségben, közülük közel másfél millióan 55 évnél idősebbek (1). Ismert tény, hogy a hypertonia a cardialis megbetegedések leggyakoribb rizikó-faktora: ischaemiás szívbetegség hátterében közel 50%-ban igazolható, a stroke előfordulását pedig 2,5-szörösére növeli (2-4). A hypertoniás beteg kivizsgálásához, a cardiovascularis rizikó becsléséhez, valamint a célszervkárosodás megítéléséhez elengedhetetlen az echokardiográfiai vizsgálat. A hypertonia a diastolés szívelégtelenség leggyakoribb oka (5), ennek prevenciója a diastolés diszfunkció korai felismerésén alapul, ezért a vizsgálat során külön hangsúlyt kell fektetni a diastolés funkció értékelésére. A diastolés diszfunkciónak (DD) három stádiuma van, az enyhe fokú, relaxációs zavar, a már emelkedett töltőnyomással járó közepes fokú diszfunkció („pszeudonormalizáció”, a látszatra normális mitralis beáramlási görbe miatt), és a súlyos fokú, restriktív funkciózavar. A diastolés diszfunkció egyes stádiumainak pontos megítéléséhez a rutin echokardiográfiai vizsgálat nem elegendő, kiegészítő módszerekre is szükség van, mint például a tüdővéna-görbe elemzésére, vagy a szöveti Doppler-technika (tissue Doppler imaging; TDI) alkalmazására (5-9).

Nagy populációs vizsgálatokból már ismert a DD gyakorisága, és az is, hogy a közepes és súlyos forma fontos prognosztikai faktor szívelégtelenségben, míg az enyhe fokú DD nem jelent fokozott kockázatot (9-13). Azonban nincs adat a DD különböző stádiumainak előfordulására idős, nem szívelégtelen, hypertoniás betegek körében. Vizsgálatunk célja egyrészt az volt, hogy meghatározzuk a DD egyes stádiumainak gyakoriságát idős, nem szívelégtelen, megtartott systolés funkciójú, hypertoniás betegekben, valamint, hogy kimutassuk az echokardiográfiai paraméterek összefüggéseit ebben a betegpopulációban. Vizsgáltuk, hogy a DD stádiumainak pontos meghatározásában a tüdővéna-görbe és a TDI görbe elemzése mennyivel járul hozzá a rutin echokardiográfiai vizsgálathoz.

MÓDSZEREK

BETEGEK

A vizsgálat 10 hónapja alatt 663 gyógyszeresen kezelt hypertoniás beteg jelent meg echokardiográfiai vizsgálaton, közülük 322 (átlagos életkor: $70,8 \pm 9,1$ év; 118 férfi, 204 nő) teljesítette a bevonási kritériumokat: életkor ≥ 50 év, megtartott systolés funkció (ejekciós frakció $\geq 45\%$), sinusritmus, normális vesefunkció, szívelégtelenségre utaló tünetek hiánya.

ECHOKARDIOGRÁFIA

M-mód echokardiográfiával mértük a bal kamra végsystolés (Ds) és végdiastolés átmérőit (Dd), és ezekből Quinones-módszerrel (14) számítottuk az ejekciós frakciót, valamint diastolében a septum (IVS) és a hátsó fal (HF) vastagságát.

Az (IVS+HF)/Dd hányados alapján kalkuláltuk a relatív falvastagságot (RFV). Koncentrikus remodellingre utalt, ha az RFV $> 0,44$ (15).

Számítottuk a bal kamrai izomtömeget a Devereux-formula (16) segítségével.

Csúcsi 4-üreg metszetből meghatároztuk a bal pitvar (BP) hosszanti átmérőjét.

Doppler-echokardiográfiával mértük a mitralis beáramlási görbe koradiastolés (E) és késődiastolés (A) sebességeit, valamint a decelerációs időt (DT), és számítottuk az E/A hányadost.

Meghatároztuk a pulmonalis véna görbe systolés (S) és diastolés (D) sebességeit, és kalkuláltuk ezek arányát. Szöveti Doppler-echokardiográfiával (TDI) a mitralis anulus laterális szélén mértük a koradiastolés szöveti sebességet (Ea), és meghatároztuk az E/Ea hányadost.

Új paraméterként meghatároztuk a bal kamrai rigiditást (BKR) az E/Ea/Dd képlet segítségével (17).

A tricuspidalis regurgitáció sebességéből kalkuláltuk a jobb kamrai systolés nyomást (pulmonary artery systolic pressure; PASP). Magas bal kamrai töltőnyomásra utalt, ha a $DT < 150$ ms, az $E/Ea \geq 7$ és/vagy ha az $S/D < 1$ (6). A betegeket a diastolés diszfunkció stádiumainak megfelelően 4 csoportra osztottuk:

- *Nincs* DD.
- *Enyhe* DD (relaxációs zavar): $E/A < 1$, $DT > 240$ ms.
- *Közepes* DD (pszeudonormalizáció): normális mitralis beáramlási görbe mellett ($E/A \geq 1$ és $DT 150-240$ ms) az $E/Ea \geq 7$ és/vagy az $S/D < 1$.
- *Súlyos* fokú DD (restriktív funkciózavar): $E/A > 1$, $DT < 150$ ms, és a TDI vagy a PV is magas töltőnyomásra utal. Pitvarfibrillációban csak az E/Ea hányados értékelhető (18).

STATISZTIKA

A folytonos változókat ANOVA teszttel, majd post-hoc Sheffé-teszttel, a nominális változókat chi-négyzet teszttel, illetve Fisher-féle egzakt próbával hasonlítottuk össze. Statisztikailag a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

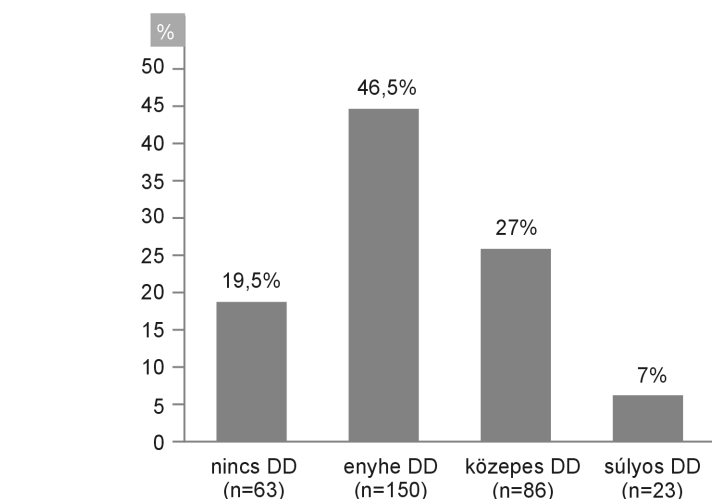
EREDMÉNYEK

A BETEGCSOPORTOK
ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Nem igazolódott diastolés diszfunkció 63 esetben (19,5%). Enyhe fokú DD-t 150 (46,5%), közepes fokú 86 (27%), súlyos fokú 23 (7%) esetben találtunk (1. ábra). Korban nem volt különbség a csoportok között, azonban a nők szignifikánsan ugyan, de klinikailag nem számottevően idősebbek voltak a férfiaknál a teljes betegcsoportban ($71,6 \pm 9,2$ év vs $69,5 \pm 8,7$ év; $p = 0,046$).

A csoportok klinikai jellemzőit az 1. táblázat mutatja.

A 2. táblázat a csoportok echokardiográfiai értékeit foglalja össze. Ejekciós frakcióban, a septum és a hátsó fal vastagságában, valamint a bal kamrai izomtömeg mértékében nem volt különbség a csoportok között. A relatív falvastagság tekintetében sem volt számottevő a különbség. Koncentrikus remodelinget 76%-ban találtunk a DD nélküli csoportban, 78%-ban az enyhe, 71%-ban a közepes és 72%-ban a súlyos fokú diastolés diszfunkciójú csoportban (NS). Enyhe fokú DD-ben a bal pitvar átmérője ($46,9 \pm 7,9$ mm) szignifikánsan kisebb, mint a közepes (vs $53,9 \pm 7,0$



1. ábra. A diastolés diszfunkció százalékos megoszlása a teljes betegcsoportban

mm, $p < 0,001$), vagy súlyos fokú (vs $53,9 \pm 6,9$ mm, $p < 0,001$) DD esetén.

DIASTOLÉS FUNKCIÓ

Az E/A hányados enyhe fokú DD-ben ($0,68 \pm 0,17$) volt a legalacsonyabb, ezt követte a DD nélküli betegek csoportja ($1,3 \pm 0,3$), majd a közepes ($1,7 \pm 0,6$), végül a súlyos fokú DD ($1,9 \pm 0,6$) betegek ($p < 0,001$ minden esetben). A koradiastolés szöveti Ea sebesség szignifikánsan csökkent enyhe és közepes fokú DD-ban a DD nélküli betegekhez képest ($14,8 \pm 2,3$ vs. $12,2 \pm 2,4$ cm/s, $p < 0,001$; vs. $13,3 \pm 2,6$ cm/s, $p = 0,005$). A magas töltőnyomásra utaló E/Ea hányados mind közepes, mind súlyos fokú DD-ban emelkedett volt a DD nélküli, és az enyhe DD-jú betegekkel összehasonlítva, de egymástól nem különböztek (közepes DD: $7,5 \pm 1,9$ vs. nincs DD: $5,5 \pm 1,2$,

$p < 0,001$; vs. enyhe DD: $5,0 \pm 1,5$, $p < 0,001$; súlyos DD: $6,9 \pm 1,6$ vs. nincs DD, vs. enyhe DD, $p < 0,005$ mindkét esetben). Az emelkedett töltőnyomást jelző másik paraméter, az S/D hányados ugyancsak közepes és súlyos DD-ben volt kóros, szignifikánsan alacsonyabb értékeket találtunk a DD nélküli betegekhez képest ($1,3 \pm 0,2$ vs. közepes DD: $0,8 \pm 0,3$; vs. súlyos DD: $0,8 \pm 0,3$; $p < 0,001$ mindkét esetben), de itt sem volt különbség a két csoport között. Enyhe fokú DD-ban elegendőnek tartottuk a mitralis beáramlási görbe és az E/Ea hányados értékelését, tüdővéna-görbe elemzése nem történt. Ezért az enyhe fokú DD-jú betegeket kihagytuk ebből az elemzésből. Új paraméterünk, a bal kamrai rigiditást jelző E/Ea/Dd hányados a közepes fokú DD-jú betegekénél volt a legmagasabb ($0,15 \pm 0,05$ vs. enyhe DD: $0,10 \pm 0,03$, $p < 0,01$).

1. táblázat. A csoportok klinikai jellemzői

	Nincs DD	Enyhe DD	Közepes DD	Súlyos DD	Összesen
N	63	150	86	23	322
Kor (év)	$70,7 \pm 8,8$	$71,6 \pm 9,4$	$69,1 \pm 8,8$	$72,6 \pm 8,4$	$70,8 \pm 9,1$
Nők	$70,8 \pm 8,8$	$72,5 \pm 9,5$	$69,3 \pm 9,2$	$74,2 \pm 7,8$	$71,6 \pm 9,2^*$
Férfiak	$71,2 \pm 9,2$	$69,7 \pm 9,0$	$68,7 \pm 8,4$	$68,2 \pm 9,1$	$69,5 \pm 8,7$
Férfi (%)	17 (27)	51 (34)	44 (51)	6 (26)	118 (37)
Frekvencia (1/min)	$68,2 \pm 10,7$	$74,6 \pm 12,9^{**}$	$68,3 \pm 10,7$	$72,9 \pm 11,2$	$71,6 \pm 12,2$

* $p < 0,05$ a férfiakhoz képest.

** $p < 0,005$ a közepes DD és a DD nélküli csoportokhoz képest.

2. táblázat. A csoportok echokardiográfiai értékei

	Nincs DD	Enyhe DD	Közepes DD	Súlyos DD
EF (%)	64,9±7,9	64,4±7,3	63,8±8,1	60,7±7,8
Dd (mm)	47,2±8,0 ^a	47,3±6,3 ^b	50,8±5,6	50,1±5,8
Ds (mm)	29,1±5,6	28,5±5,8 ^a	31,4±5,5	31,9±5,7
IVS (mm)	13,1±2,6	12,9±2,4	12,7±2,4	12,6±2,0
HF (mm)	11,8±1,7	11,8±2,0	11,6±2,1	11,7±2,5
RFV	0,51±0,13	0,53±0,11 ^a	0,49±0,09	0,49±0,07
Izomtömeg (g)	233,6±72,0	227,9±76,7	247,9±78,2	240,7±85,9
BP (mm)	50,5±6,6 ^e	46,9±7,9 ^{b,d}	53,9±7,0	53,9±6,9
E (cm/s)	81,1±15,9 ^{b,c,e}	55,6±13,8 ^{b,d}	97,4±17,7	93,9±16,8
A (cm/s)	64,2±18,3 ^e	86,0±19,4 ^{b,d}	64,3±19,5	51,7±16,2
E/A	1,3±0,3 ^e	0,68±0,17 ^{b,d}	1,7±0,6 ^c	1,9±0,6
DT (ms)	180,8±34,6 ^{d,e}	241,6±52,2 ^{b,d}	185,8±30,0	119,1±21,7 ^b
Ea (cm/s)	14,8±2,3 ^{a,e}	12,2±2,4	13,3±2,6	13,9±2,3
E/Ea	5,5±1,2 ^{b,d}	5,0±1,5 ^{b,d}	7,5±1,9	6,9±1,6
BKR (1/mm)	0,13±0,08	0,10±0,03 ^a	0,15±0,05	0,14±0,03
S (cm/s)	61,6±11,7 ^a	-	52,0±14,9	57,3±15,7
D (cm/s)	49,8±12,1 ^{b,d}	-	63,1±13,3	69,9±12,1
S/D	1,3±0,2 ^{b,d}	-	0,8±0,3	0,8±0,3
PASP (Hgmm)	38,6±9,6 ^e	28,3±6,4 ^{b,d}	37,5±10,2	41,2±10,0

EF: ejekciós frakció, Dd: végdiastolés átmérő, Ds: végsystolés átmérő, IVS: interventricularis septum vastagsága, HF: hátsó fal vastagsága, RFV: relatív falvastagság, BP: bal pitvar hosszátmérője, E: koradiastolés beáramlási sebesség, A: késődiastolés beáramlási sebesség, DT: decelerációs idő, Ea: koradiastolés myocardiális sebesség, BKR: bal kamrai rigiditás, S: tüdő véna görbe systolés sebessége, D: tüdővéna-görbe diastolés sebessége, PASP: jobb kamrai systolés nyomás.

^a p<0,01 vs. közepes DD
^b p<0,001 vs. közepes DD
^c p<0,05 vs. súlyos DD
^d p<0,005 vs. súlyos DD
^e p<0,05 vs. enyhe DD

AZ ECHOKARDIOGRÁFIAI PARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSEI

A teljes betegcsoportban az E/A arány egyenes összefüggést mutatott a bal pitvar átmérőjével ($r=0,38$; $p<0,001$), és fordított összefüggésben állt a decelerációs idővel ($r=-0,50$; $p<0,001$), valamint az S/D hányadossal ($r=-0,47$; $p<0,001$), gyengébb korrelációt találtunk a szöveti Ea sebességgel ($r=0,25$; $p<0,001$), az E/Ea aránnyal ($r=0,27$; $p<0,001$), a bal kamrai rigiditással ($r=0,17$; $p<0,02$) és a jobb kamrai számított systolés nyomással ($r=0,27$; $p<0,01$).

A relatív falvastagság egyenes arányban állt a bal kamrai rigiditással ($r=0,25$; $p=0,002$) és a bal kamrai izomtömeggel ($r=0,16$; $p=0,008$), valamint fordított korrelációt találtunk az E/A hányadossal ($r=-0,16$; $p=0,008$) (2. ábra).

SZÖVETI DOPPLER-ECHOKARDIOGRÁFIA SZEREPE NORMÁLIS MITRALIS BEÁRAMLÁS ESETÉN

Megvizsgáltuk, hogy normális mitralis beáramlási görbe mellett hány esetben találunk emelkedett töltőnyomást. Összesen 149 betegnek volt normális a mitralis beáramlása, ebből 86 esetben (58%) az E/Ea, és/vagy az S/D hányados emelkedett töltőnyomásra utalt, tehát a mitralis görbe pszeudonormálisnak bizonyult.

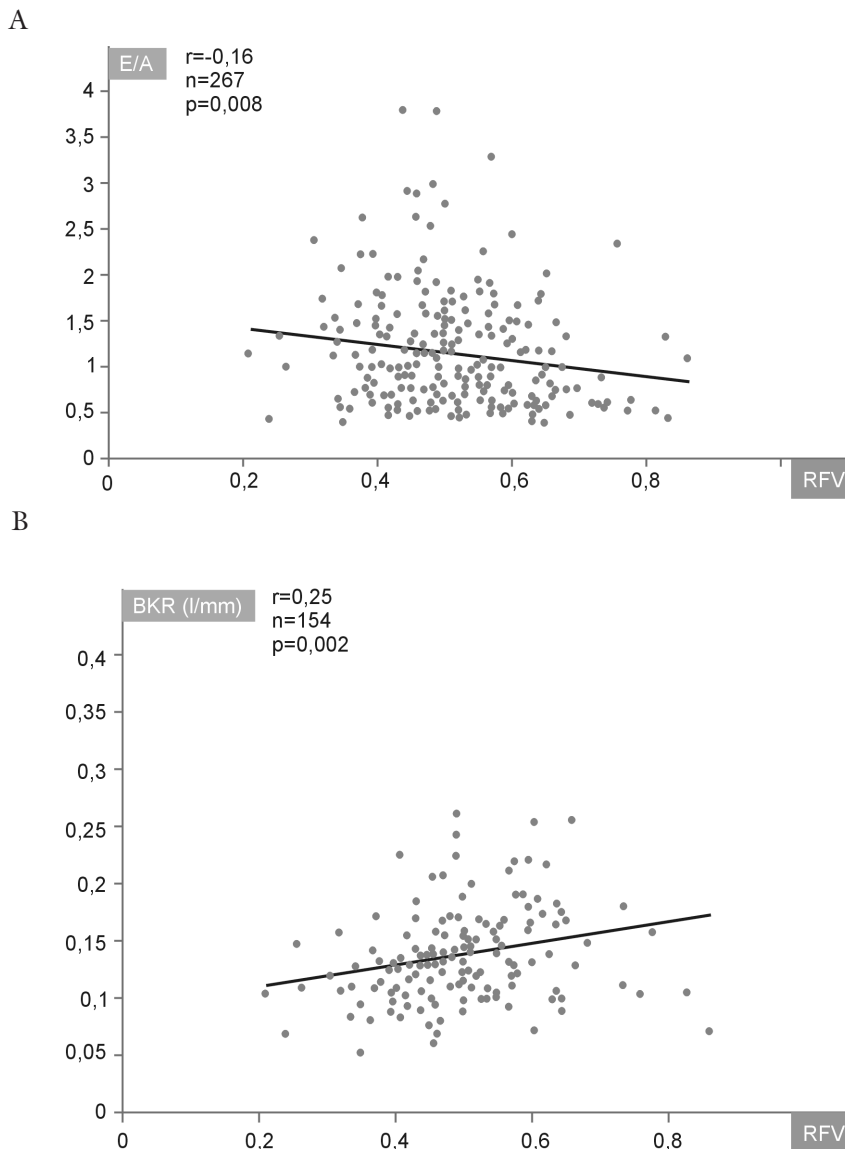
MEGBESZÉLÉS

Egy korábbi vizsgálatunkban már kimutattuk a diastolés diszfunkció egyes stádiumainak gyakoriságát idős, hospitalizált, szívelégtelen betegekben (19), de még nem volt ismert a diastolés diszfunkció megoszlása idős,

hypertóniában szenvedő nem szív-
elégtelenek körében.

Vizsgálatunkban egy nagy, hazai mintán kimutattuk, hogy idős, nem szívelégtelen, hypertóniás betegek 80%-ának van diastolés diszfunkciója, 46,5%-nak enyhe, 27%-nak közepes, és 7%-nak súlyos fokú. A kiegészítő vizsgálatok szükségességére hívja fel a figyelmet, hogy a normális mitralis beáramlási görbéjű betegek több, mint felének emelkedett volt a töltőnyomása („pszeudonormális” mitralis beáramlás).

Populációs vizsgálatokból már ismert a diastolés diszfunkció megoszlása, ezek szerint enyhe fokúé 41%, a közepes fokúé 12%, míg a súlyos fokú diszfunkcióé eléri az 2%-ot 65 éves kor felett (9). *Almuntaser* és munkatársai frissen diagnosztizált, még kezelt hypertóniás betegekben 32%-



2. ábra. A relatív falvastagság összefüggése az E/A hányadossal (A), a bal kamrai rigiditással (B)

BKR: bal kamrai rigiditás, RFV: relatív falvastagság

ban találtak relaxációs zavart, 27%-ban közepes fokú DD-t (20). Ugyanakkor a 2007-es európai diastolés szívelégtelenség ajánlásból is kiderül, hogy a rutin echokardiográfiai vizsgálat nem elegendő a diastolés diszfunkció egyes stádiumainak pontos meghatározásához (5). Az új módszerek lehetővé teszik, hogy a mitralis beáramlási görbe alapján normálisnak tűnő, ám magas töltőnyomással járó eseteket (közepes fokú diastolés diszfunkció, vagy „pseudonormalizáció”) meg tudjuk különböztetni a valóban normális diastolés funkciótól. A kilencvenes évek elején fejlesztették ki a szöveti Doppler-technikát, ami azáltal

tal, hogy felerősíti a myocardium mozgásából adódó alacsony frekvenciájú, ám nagy amplitúdójú jelet, lehetőséget teremt a subendocardialis hosszanti rostok rövidülési (systolében) és megnyúlási (diastolében) sebességeinek mérésére (21). A módszer alkalmas mind a regionális, mind a globális systolés és diastolés kamrafunkció értékelésére (22). A TDI előnye, hogy preloadtól független, valamint pitvarfibrilláció esetén is alkalmazható a magas töltőnyomás megítélésére (23-25), az E/Ea hányados ugyanis jó korrelációt mutat a kapilláris éknyomással (23). *Bess és munkatársai* vizsgálták (26), hogy a diastolés

funkció értékelésére alkalmas paraméterek (mitralis beáramlási görbe, tüdővéna görbe, szöveti Doppler-technika) közül melyik a leghasznosabb. Bár a szerzők szerint a mitralis beáramlási görbe elemzése és a szöveti Doppler-technika alkalmazása vesz igénybe a legkevesebb időt, átlagosan fél percet, és szinte 100%-ban kivitelezhető, saját eredményeink szerint a tüdővéna görbe az esetek 44%-ban szükséges az emelkedett töltőnyomás igazolásához (18).

A diastolés diszfunkció meghatározása nemcsak epidemiológiai szempontból fontos. A CHARMES tanulmányban kimutatták, hogy szívelégtelenségben a közepes fokú diastolés diszfunkció 3,7-szeres, míg a súlyos fokú 5,7-szeres kockázatt növelő a cardiovascularis halálozás, és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szempontjából (12), ugyanakkor az enyhe fokú relaxációs zavar nem jelent fokozott kockázatot. Nemcsak a diastolés diszfunkció, hanem egyes echokardiográfiai paraméterek is fontos rizikófaktorok bizonyultak. *Wang és munkatársai* (27) szerint a csökkent koradiastolés szöveti sebesség, az Ea, független rizikófaktor cardiovascularis halálozás tekintetében hypertóniás betegekben. Szívelégtelenségben nemcsak az alacsony Ea sebesség, hanem a magas E/Ea hányadosról is kimutatták kockázatt növelő hatását (28-30). Ugyancsak fontos szerepe van a bal pitvar méretének a cardiovascularis események – pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, stroke, és cardiovascularis halálozás – és a diastolés diszfunkció kialakulásában (31-34). A LIFE vizsgálat alcsoport-elemzésében kimutatták, hogy minél nagyobb a bal pitvar mérete a hypertónia kezelését megelőzően, annál nagyobb az esély bármilyen cardiovascularis esemény (halálozás, infarktus, stroke) bekövetkezésére. Éppen ezért a vizsgálat szerzői hangsúlyozzák a bal pitvar méretének figyelembe vételét hypertóniás betegek rizikóbecslésénél (35).

Hypertóniabetegségben, főleg, ha az későn kerül felismerésre, gyakori a balkamra-hypertrophia. *Muiesan és munkatársai* kimutatták, hogy különösen a koncentrikus remodellingnek (relatív falvastagság $\geq 0,44$) van prog-

nosztikus jelentősége a cardiovascularis mortalitás és morbiditás szempontjából (36). Ugyancsak független prediktornak bizonyult a balkamra-hypertrophia egy több mint kétezer fős populációs vizsgálatban nem infarktusához társuló szívelégtelenség kialakulásában (37).

Vizsgálatunkban a szívizomtömeg összefüggött a relatív falvastagsággal, ez utóbbi pedig a mitralis beáramlás E/A arányával és a bal kamrai rigiditással.

A hypertonia önmagában is növeli a cardiovascularis kockázatot, ezért a vérnyomás-célértéken tartása igen fontos. Számos tanulmány igazolta, hogy a vérnyomás kezelése – függetlenül a vérnyomáscsökkenés mértékétől – mérsékli a bal kamrai hypertrophia (38-40). Kevés adat áll azonban rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy a magas vérnyomás megfelelő kezelése hogyan befolyásolja a diastolés funkciót. A VALID vizsgálatból kiderült, hogy diastolés diszfunkciójú hypertóniásoknál az alkalmazott gyógyszer típusától függetlenül javult a diastolés funkció a 38 hetes utánkövetés során (41). Ezzel szemben a PRESERVE tanulmány azt találta, hogy bár mindkét alkalmazott szer (enalapril és a nifedipin is) csökkentet-

te a balkamra-hypertrophia, de a diastolés funkcióban nem történt változás egy évvel a kezelés megkezdése után (42). Ezért további nagy, multicentrikus tanulmányok szükségesek annak eldöntésére, hogy vajon melyik gyógyszer, vagy gyógyszerek alkalmazása a diastolés funkció javítására a vérnyomáscsökkentéstől függetlenül is hypertóniában.

A diastolés szívelégtelenség (DSZE) leggyakoribb oka a hypertoniabetegség. A DSZE kritériumai közé tartozik az emelkedett töltőnyomás (5). DSZE nélküli, aszimptomatikus diastolés diszfunkció felismerése a DSZE prevenciója szempontjából is fontos. Vizsgált betegpopulációnkban mind a relatív falvastagság, mind a bal kamrai izomtömeg mértéke meghaladta a normálértékeket, ezen felül a betegek egyharmadánál magas töltőnyomást is igazoltunk, ráirányítva a figyelmet arra, hogy ez a betegcsoport fokozott kockázatnak van kitéve cardiovascularis mortalitás és morbiditás szempontjából.

A VIZSGÁLAT KORLÁTAI

A tanulmány csak az echokardiográfiás paraméterek értékelésére korlátozódott, nem terjedt ki az aktuális

vérnyomás, a célérték elérésének aránya valamint az alkalmazott terápia vizsgálatára. További vizsgálatainkban keressük a diastolés diszfunkció és az aktuális vérnyomás érték közti összefüggést, valamint, hogy mely antihypertensív szerek befolyásolják rövid, illetve hosszú távon a szív diastolés funkcióját.

KÖVETKEZTETÉS

Elsőként vizsgáltuk idős, hypertóniában szenvedő, nem szívelégtelen betegek diastolés funkciójának súlyosságát integrált Doppler-echokardiográfiával. A betegek 34%-ánál igazolódott magas töltőnyomással járó diastolés diszfunkciója szívelégtelenség nélkül. Kiegészítve a vizsgálatot szöveti Doppler-echokardiográfiával és a tüdővéna görbe elemzésével, a normális mitralis beáramlási görbéjű betegek több mint felének volt magas a bal kamrai töltőnyomása. Éppen ezért normális mitralis beáramlási görbe esetén mindenképpen javasolt a szöveti Doppler-echokardiográfiával meghatározott E/Ea hányados, valamint a tüdővéna-görbéből kapott S/D hányados értékelése is.

IRODALOM

1. A Központi Statisztikai Hivatal háziorvosi praxisba bejelentkezett, 19 évnél idősebb egyének 2005-ös adatai alapján. http://www.ksh.hu/pls/ksh/docs/mdb/FE301/FE1A09_W/HU/180
2. Liao D, Cooper D, Cai J, Toole JF, Bryan NR, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27:2262-70.
3. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000; 13(Suppl 1):S3-S10.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28:1462-1536.
5. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-50.
6. Lengyel M. Echokardiográfia szívelégtelenségben. *Cardiologia Hungarica* 2005; 35: 235-39.
7. M Dénes, M Lengyel. Tissue Doppler imaging or pulmonary venous flow velocities to assess elevated left ventricular filling pressure? *Eur J Echocardiography* 2007; 8 (Suppl 1):S50.
8. Lester SJ, Tajik J, Nishimura RA, Oh JK et al. Unlocking the mysteries of diastolic function. Deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:679-89.
9. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194-202.
10. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006; 92:1259-64.
11. Yamada H, Goh PP, Sun JP et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian Consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:1238-44.
12. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence. Results from the CHARM echocardiographic substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 687-94.

13. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105:1928-33.
14. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, et al. A new simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64: 744-752
15. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-8.
16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening. A community-based study. *Circulation* 2005; 112:2254-62.
18. Lengyel M, Dénes M, Zorándi Á: Pulmonary venous flow pattern is unreliable in atrial fibrillation to indicate heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2005; Suppl 1, S31
19. Dénes M, Lengyel M. Szívelégtelenség és diastolés diszfunkció idős, hospitalizált betegekben. *Cardiologia Hungarica* 2008; 38:12-18.
20. Almontaser I, Brown A, Murphy R, Crean P et al. Comparison of echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in early hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100:1771-75
21. Feigenbaum H. Enhanced echocardiographic techniques for imaging tissue. *Am J Cardiol* 2000; 86: 25G-27G
22. Nikitin NP, Witte KKA. Application of Tissue Doppler Imaging in Cardiology. *Cardiology* 2004; 101: 170-184
23. Nagueh SF, Middleton KJ, Kapelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-1533
24. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler- catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-1794
25. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.
26. Bess RL, Khan S, Rosman HS, Cohen GI et al. Technical aspects of diastology: why mitral inflow and tissue Doppler imaging are the preferred parameters? *Echocardiography* 2006;23:332-927. Wang M, Yip GW, Wang AY et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23:132-9.
28. Wang M, Yip G, Yu CM, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:272-7
29. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1223-6.
30. Yamamoto T, Oki T, Yamada H, et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:333-9.
31. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1199-205.
32. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90:1284-1289.
33. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik J, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1636-44.
34. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CP, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients ≥65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005; 96:832-36.
35. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49:311-16.
36. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43:731-38.
37. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2008; 29:741-47.
38. Dahlöf B. Regression of left ventricular hypertrophy – are there differences between antihypertensive agents? *Cardiology* 1992; 81:307-15
39. Schieder RE, Markus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275:1507-13.
40. Farsang Cs, Lengyel M, Borbás S, Zorándi Á et al. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). *Curr Res Med Opin* 2003; 19:205-27.
41. Solomon SJ, Janardhanan R, Verma A, Bourgoin M, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369:2079-87
42. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial. *Circulation* 2001; 104:1248-1254.

Beszámoló a 6-ik nemzetközi „Sindh” Urológiai és Transzplantációs Kongresszusról,

melyet 2008 szeptember 22 és 26 között Karacsiban (Pakisztán) rendeztek meg

Reusz György

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (6):219-221.

BEVEZETŐ, ELŐZMÉNYEK

A cím láttán az olvasóban felmerülhet a kérdés: lehet-e jelentősége egy magyar nephrologus számára annak, hogy mi történik 4000 km-re egy „elmaradt”, az újsághírekből ítélve sok szempontból veszélyesnek ítélt országban?

Magam is így álltam a kérdéshez, amikor *L.B. Zimmerhackl* professzor, az Innsbrucki Gyermekklinika professzora szóba hozta, részt vennék-e, illetve tartanék-e előadásokat a fenti kongresszushoz csatlakozó gyermeknephrológiai továbbképző szimpóziumon? A félelmeimet csak erősítette a közben Islamabadban a Marriott szálloda ellen elkövetett öngyilkos merénylet, de a helyi szervezők segítőkészsége és a korábbi Karacsiban szervezett rendezvényeken részt vett külföldi kollégák véleménye, valamint a természetes kíváncsiság erősebbnek bizonyult, így útra keltem az ismeretlen felé.

NÉHÁNY SZÓ A VENDÉGLÁTÓKRÓL

Sindh Pakisztán egyik szövetségi állama, itt, az Indiai óceán partján fekszik Karacsi, a 12-17 milliós nagyváros (az adatok becslésen alapulnak, pontos nyilvántartás nincs, sok a bevándorló és menekült, ezért a bizonytalanság). Tudni kell, hogy a város az 1900-as évek elején mintegy 100 ezer lakost, az 1960-as évek közepén 1,5 millió lelket számlált. A növekedés és ennek árnyoldalai ennek megfelelőek. Nyüzsgő metropolisz ez, gyönyörű



Ünnepélyes megnyitó. A díszvendégek köszöntik a konferencia résztvevőit



Adib Rizvi professzor, A SIUT Intézet vezetője, a kongresszus házigazdája

tengerparti villákkal, ugyanakkor európai számára elképzelhetetlen a szegénynegyedekkel. A 4-6 sávú sugárutakon együtt közlekedik a számámkordé és a luxusdzsipp, valamint a sok évtizedesnek tűnő, dugig tömött, a tetőn is utasokat szállító autóbusz.

Ebben a városban él és dolgozik dr. *Adib Rizvi* professzor, urológus, nemzetközileg ismert transzplantációs sebész, aki életét a vesebeteg, illetve veseelégtelen honfitársai gyógyításának szenteli. Ez a mondat patetikusként tűnhet, de nem az. Harminchét évvel ezelőtt, egy rosszul felszerelt városi kórház 8 ágyas urológiai osztályából, és egy lezárt folyosórészen kialakított transzplantációs műtőből indulva má-

ra nyugat-európai színvonalú intézetet hozott létre, melynek felszereltségét – az intézetet körbejárva – kis irigységgel néztem. Két új (2005 és 2008-ban átadott) légkondicionált épületben egyebek mellett 120 dialízisgép, CT-k (egy 64 szeletes is), MR, angiográfiai labor, 3 dimenziós ultrahang-gépek, 3 ultrahangos kőzúzó készülék, 12 jól felszerelt műtő, korszerű intenzív osztályok és laboratórium jelentik a „hardware”-t, amit az ősz hajú, apró termetű, karizmatikus *Rizvi* professzor irányításával az Egyesült Királyságban és az Egyesült Államokban képzett kiváló orvosgárda tart mozgásban. A továbbképzéshez mindent igényt kielégítő könyvtár, előadóterem, online internethálózat áll rendelkezésre.

Mi a különleges ebben a kórházban? Egy mondattal, a hely, ahol van. Karcsi szegénynegyedének közepén. Pakisztánban nincs állami egészségbiztosítás. A beteg ember magára van utalva, addig él, amíg fedezni tudja a kezelése költségeit. Különösen így volt ez a krónikus veseelégtelen betegek esetében. Márpedig a krónikus veseelégtelenség igen gyakori az országban. *Rizvi* professzor azt az elvet vallja, hogy társadalmi helyzettől függetlenül mindenkinek joga van az élethez, és az azt biztosító kezeléshez. Ezért intézetében teljesen ingyen kezeli a betegeket, nagyon korán elindította az élődonoros transzplantációt, a veseátültetést követően pedig a betegeknek folyamatosan biztosítja az immun-suppresszív kezelést és gondozást. Nemrég alakította ki a gyermeknephrologiai és transzplantációs részleget. Egyben egyik kezdeményezője

volt az üzleti alapú „transzplantációs turizmus” elleni harcnak, mely Indiában, Pakisztánban korábban ijesztő méreteket öltött.

A fejlesztések és a kezelés költségei több mint a felét hazai és külföldi adományokból fedezi, ami – bár a helyi munkaerő viszonylag olcsó – az import gyógyászati anyagok miatt sokmilliárdos nagyságrendű.

A GYÓGYÍTÓ MUNKÁRÓL

A munka reggel 8-kor kezdődik és addig tart, amíg szükséges, az orvosok azonban általában nem kerülnek este 8 előtt haza. Az orvosgárda nagyon elkötelezett, a betegek állapotának javítása mindenek előtt való. Az ambuláns rendeléseket diagnózis szerint rendezték el. Így módomban állt egyik nap mintegy 150 nephrosisos gyermeket látni (egy orvos és persze megfelelő számú segédszemélyzet vizsgálta őket végig). Kilenc vizsgálóban párhuzamosan folyik az előkészítés, súlymérés, vérvétel stb., az orvos vizsgál és döntéseket hoz. Az adminisztrációt is elvégzik helyette. Más napokon a veseköveket, megint más napon a transzplantáltakat, és így tovább – gondozzák. Akut ügyelet folyamatosan van, mert a veseelégtelenséggel érkező betegek száma igen magas. Gyerekek körében a hasmenés okozta akut veseelégtelenség, a krónikus pyelonephritis és a vesekövesség az uraemia fő okai. Nagyon sok a súlyos osteodystrophia.

Néhány további számadat: az Intézet 450 fekvőbeteggyógyal rendelkezik. Az ágyak száma azonban csak viszonylagos, szükség esetén pótágyon folyosón is helyeznek el beteget (a volu-

menkorlát fogalma itt még ismeretlen).

2007-ben több mint 400 000 beteg fordult meg az Intézetben, ennek költségei 8,3 millió dollárra rúgtak.

Naponta mintegy 600 dialíziskezelés történik (5 műszakban). A kapillárisokat újra hasznosítják, mindenki a saját használt kapillárisát kapja újra, a tisztítás gépesített, szigorú minőségbiztosítás és kontroll mellett történik.

A betegeket lehetőség szerint nagyon rövid időn belül transzplantációra készítik elő. A családok nagysága, a sok rokon miatt a megfelelő élő donor kiválasztása nem jelent akkora problémát, mint a fejletlenek nevezett országokban. A donációs hajlandóság is magasabb, hiszen a hozzátartozók tudják, hogy szerettüknek ez az egyetlen esélye a hosszú távú életben maradásra. Bár a dialízis és a gyógyszerek ingyenesek mindenki számára, a járulékos költségek (utazás), illetve a munkából való kiesés sokak számára elérhetetlenné teszi a tartós dialíziskezelést: elfogy az összekuporgatott pénz, és nem jönnek többet...

A vesetranszplantációk száma (rokon, élő donor) napi 2, heti 12, most bővítik a kapacitást napi 4-re, heti 24-re.

A KONGRESSZUSRÓL

A konferenciára, melyre kétfévente kerül sor, mintegy 600-an regisztráltak. A szám magasnak tűnik, de ne felejtjük el, Pakisztánnak 170 millió lakosa van. A külföldi résztvevők (elsősorban meghívott előadók) száma 59 volt. A „külföldre szakadt, ott befutott” előadók mellett többek között az



A poszterbemutató megnyitása. Előtérben Adib professzor és Mehmet Haberal (Ankara)



A díszvendégeket köszöntik a megnyitó alkalmából. Dr. Reusz György az IPNA képviselőjében



Zenei est

A rehabilitáció fontos része a terápiának. A betegek által készített kézműves tárgyak és az „alkotók”

Egyesült Államokból, Hollandiából, Svédországból, Indiából, Fülöpszigetekről, Ceylonról, Ausztriából és Magyarországról jöttek vendégek.

A jelenlegi feszült biztonsági helyzet mellett a rendezők igen nagyra értékelték a szolidaritásnak ezt a kifejezését, és a biztonságunkról a legnagyobb elővigyázatossággal gondoskodtak. A fegyveres kíséret az útra: a szállodától az Intézetben megrendezett kongresszusra, a városnézéshez, az esti programokhoz kijárt. De azt is folyamatosan éreztük, hogy a vendéglátók – a professzortól, az osztályos orvostól keresztül az ebédet főző szakácsig – milyen megtiszteltetésnek vették a részvételünket.

A TUDOMÁNYOS PROGRAMRÓL

A kongresszust 2 napos továbbképző szimpóziumok előzték meg (felnőtt), radiológia, gyermeknephrologia témákban. A reggeltől estig tartó munka 30-30 perces előadásokat követő 15 perces vitán alapult. Jómagam az utóbbi továbbképzésen vettem részt, a gyermekkori nephroszindróma, illetve a gyermekkori vesetranszplantáció aktuális kérdéseiről szóló öt előadással. E kurzust a Nemzetközi Gyermeknephrologiai Társaság (IPNA) és a Nemzetközi Gyermektranszplantációs Társaság (IPTA) támogatta.

Tanítani mentem, de sokat tanultam is. Gyermekkori tuberculosist, vesekö-

vességet talán a Bókayak láthattak az 1800-as évek végén, az 1900-as évek első évtizedeiben, ilyen számban és stádiumban, mint amiről a előadásai-ban a helyi kollégák beszámoltak. Az európai és amerikai orvoslás nem feltétlenül ideális és megfelelő ebben a fejlődőben lévő környezetben. Az ár/érték/haszon arány mellett a mellékhatások (pl. hatásosabb immunszuppresszió – fokozott infekciós szövődmény veszély) mérlegelése is szerepet kell játsszon a helyi protollok kialakításában.

Maga a kongresszus 2-3 párhuzamos szekcióban zajlott, a témák: uro-

lógia, transzplantáció, gasztroenterológia. A vendégek között volt *T. Linne* (Stockholm), *S. Guleria*, *N. Gupta* (Újdelhi), *S.R. Khan* (Gainsville, USA), *A.U. Seikh* és *A. Salam* (Dacca), *B. Saeed* (Damaszkusz), *B. Padilla* (Manila), *L. Whitfield* (London), *J. Chapman* (Sidney), *M. Sayegh*, *S. Hussain* és *L. Delmonico* (Boston), *A. Tibell* (Stockholm), *M. Margreiter* és *L.B. Zimmerhackl* (Innsbruck), *M. Haberal* (Ankara), *M.K. Mani* (Chennai, India), *O. Fernando* (London), *M. Masri* (Bejrut), *M. Quasibash* (Houston), *A. Jesani* (Mumbai=Bombay, India), *L. Noel* (Genf). A referátumokhoz poszter szekció kapcsolódott.

Az eseményt a helyi média súlyának megfelelően közvetítette, mind a nyomtatott sajtóban, mind a televízióban riportok, beszámolók jelentek meg.

A szociális program – a politikai és gazdasági helyzetnek megfelelően – visszafogott és mértéktartó volt. Mégis egy szitár-tábla koncert és egy „Sufi” költészetet bemutató koncert (recitatívából a blues és rock elemeit felidéző magával ragadó improvizációba átmenő preformansz egy korábban maharadzsák majd az első államfő családja által használt, ma múzeumként szolgáló festői épületben) engedni mutatta, hogy ez a nép is ugyanolyan felszabadult és életvidám tud lenni, mint mi többiek, a világnak (talán) szerencsésebb részén.



A pakisztáni televízió bemondónője kommentálja a közvetítést

TISZTELETTEL MEGHÍVJUK

a Magyar Hypertonia Társaság,
a Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Hypertonia Centrum
és a Családorvosi Tanszék

tudományos továbbképző konferenciájára.

AKTUALITÁSOK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN

A konferenciát ajánljuk családorvos, belgyógyász, kardiológus, nephrológus,
rezidens és PhD-hallgató kollégáknak.

Helyszín: Debreceni Egyetem Központi Épület, Aula

Időpont: 2009. január 31. (szombat) 9.00 -16.30

Részvételi díj: NINCS, de előzetes regisztráció (az ebéd miatt) szükséges

Akkreditációk

Családorvosi Továbbképzés: 20 pont
MHT – Hypertonológus képzés: 1,5 pont (folyamatban)
PhD-képzés: 0,4 pont (folyamatban)

További információ

Dr. habil. Páll Dénes egyetemi docens
Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belklinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Tel.: 52/414-227, 30/9-657-913,
E-mail: pall@belklinika.com

Jelentkezés családorvos kollégáknak

Prof. Dr. Ilyés István egyetemi tanár
Debreceni Egyetem OEC Családorvosi Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 54.
Telefon: 52/314-388, Fax: 52/314-388
E-mail: csotanszek@freemail.hu

Jelentkezés belgyógyász, kardiológus, rezidens és PhD-hallgató kollégáknak

Kovács Éva
Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belklinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Telefon: 52/414-227, Fax: 52/414-951
Mobil: 30/9-045-664
E-mail: ekovacs@belklinika.com

Prof. Dr. Ilyés István
egyetemi tanár
DE OEC Családorvosi Tanszék

Dr. habil. Páll Dénes
egyetemi docens
DE OEC I. Sz. Belklinika

AKTUALITÁSOK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN

tudományos továbbképző konferencia tematikája:

I. EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSZTIKA

Dr. Szegedi János osztályvezető főorvos, Nyíregyháza

A hypertonia epidemiológiája

Dr. habil. Barna István egyetemi docens, Budapest

Az ambuláns vérnyomás monitorozás jelentősége

Dr. Tislér András egyetemi adjunktus, Budapest

Az ön-vérnyomásmérés jelentősége

Kávészünet

II. A HYPERTONIA KEZELÉSE SPECIÁLIS ÁLLAPOTOKBAN

Prof. dr. Édes István egyetemi tanár, Debrecen

Szívkoszorúér-betegség

Prof. dr. Csiba László egyetemi tanár, Debrecen

Agyérbetegség

Dr. Járai Zoltán egyetemi docens, Budapest

Perifériás érbetegség

Dr. habil. Páll Dénes egyetemi docens, Debrecen

Vesebetegség

Dr. Alföldi Sándor részlegvezető főorvos, Budapest

A rezisztens hypertonia kezelése

Ebédészünet

III. REFERÁTUMOK

Prof. dr. De Châtel Rudolf egyetemi tanár, Budapest

Az időskori hypertonia kezelése

Prof. dr. Farsang Csaba egyetemi tanár, Budapest

Új eredmények. Szükséges-e az ajánlás módosítása?

Dr. habil. Kiss István intézetvezető főorvos, Budapest

A hypertonia kombinációs kezelése

Kávészünet

IV. A HYPERTONIÁS BETEG KOMPLEX KEZELÉSE

Prof. dr. Kékes Ede egyetemi tanár, Budapest

A hypertonia és a rizikófaktorok

Prof. dr. Paragh György egyetemi tanár, Debrecen

A dyslipidaemia kezelése

Dr. Katona Éva egyetemi adjunktus, Debrecen

A diabetes mellitus kezelése

Dr. Jenei Zoltán egyetemi adjunktus, Debrecen

A további rizikófaktorok kezelése és egyéb preventív stratégiák

V. TESZTVIZSGÁK

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szakszerűségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometria szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fozozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszórúsége érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábián Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word

for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok. A szöveg ne tartalmazzon internethivatkozásokat!) A közlemény elemeit (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. A *címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertoniológus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelbe között feltüntetendő. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt

esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámt. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójelbe feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@axelero.hu

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,

Kardiometabolikus Centrum

1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

sandor.alfoldi@gmail.com