JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLAT

Nemi különbségek a vérnyomásértékekben az életút során

Bevezetés

Az elmúlt két évtizedben evidenciák sokasága hangsúlyozza a különbséget a cardiovascularis betegségek (CVD) megjelenésében a férfi és a női nem közt. Gyakori észlelés, hogy a nők ugyanazokkal a cardiovascularis betegségekkel érintettek, mint a férfiak, de későbbi megjelenéssel és atípusos tünetekkel. Ischaemiás szívbetegség (ISZB) és szívelégtelenség tekintetében egyre inkább felismert tény, hogy a coronaria microvascularis diszfunkció (CMD) és a megtartott bal kamrai ejekciós frakcióval kísért szívelégtelenség (HFpEF) nőknél gyakoribb, különösen hypertonia esetén. Egyre több adat és klinikai tapasztalat mutatja, hogy a cardiovascularis patofiziológia alapvetően különbözik a két nemben. Azért, hogy jobban megérthessük a nemi különbség okozta korai életkor cardiovascularis patofiziológiájának hatását a későbbi életszakaszban kialakuló cardiovascularis fiziológiához, populációs alapú multikohorszadatbázis-elemzés történt, amelyben nemre specifikus, élethosszig tartó vérnyomás-analízis történt. Feltételezték, hogy a populációs szinten mért vérnyomás-emelkedés a „vascularis életkor" legegyszerűbb megközelítési módja, valamint lehetséges elemezni az ISZB és HF megjelenési kockázatához leginkább hozzájáruló faktort a két nemben.

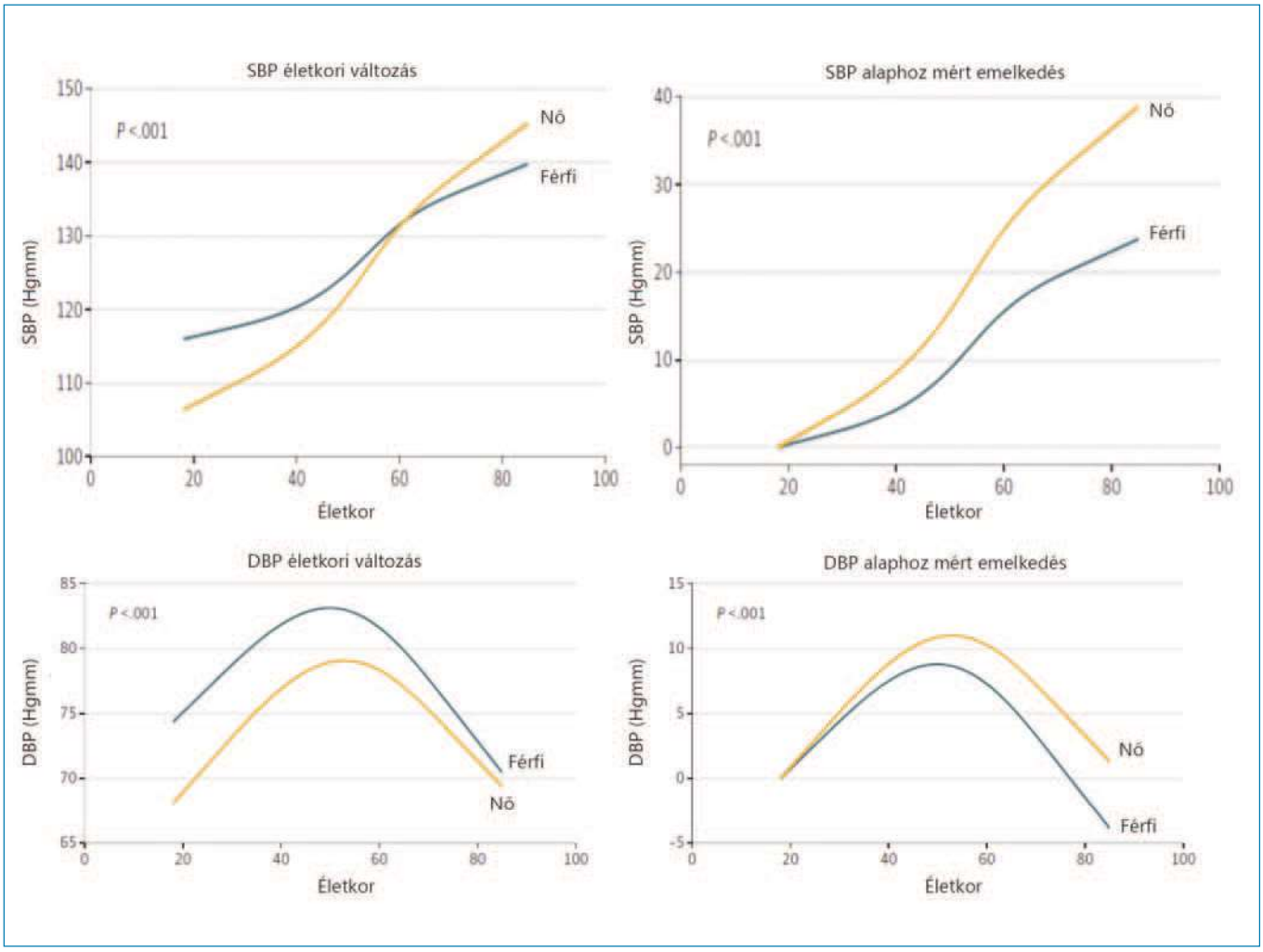
Módszerek

A megfelelő engedélyeztetések (NHLBI BioLINCC), vizsgálati protokollok alkalmazását követően négy ismert közösségi kohorszvizsgálat hosszú távú (43 év követés: 1971–2014) vérnyomásmérési eredményeit (szisztolés-diasztolés vérnyomás – SBP-DBP, artériás középnyomás – MAP, pulzusnyomás – PP) elemezték az összesen n = 32 833 vizsgált személynél (54% nő, n = 17 733) *(1. táblázat)*.

A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek mérése legalább ötperces nyugalmi periódust követően, ülő állapot mellett történt, de a vizsgálatokban eltérő mérési metódusok heterogenitása miatt a korábban már alkalmazott módszer alapján adjukálták az értékeket a higanymilliméteres (FHS) módszerhez. Kezelt hypertoniás betegeknél a gyógyszerhatásban mért értékeket korrigálták: SBP +10 Hgmm, DBP: +5 Hgmm. Ezt követően az átlagos artériás vérnyomás (MAP = DBP + 1/3 PP), illetve a pulzusnyomás (PP = SBP – DBP) is kiszámolásra került. Kevert tényezős regressziós modellt használtak az életkor szerinti (5–98 év; 0,5–99,5 percentiltartomány: 18–85 év) vérnyomás kiszámításához külön a férfi és a női populációban. A kiindulási értékekhez képest mérték a vérnyomásválto-

1. táblázat. *Az elemzés alapadatai*

Jellemzők	Összes	ARC	CARDIA	FHS	MESA
Létszám (n)	32 833	15 786	5113	5120	6814
Kor (év) átlag ± SD	48,4 (14,9)	54,1 (5,7)	24,7 (3,6)	36,3 (10,5)	62,1 (10,2)
Nők (%)	54	55,2	54,5	51,5	52,8
SBP, Hgmm (átlag ± SD)	124 (20)	127 (20)	113 (11)	122 (17)	130 (23)
DBP, Hgmm (átlag ± SD)	79 (11)	81 (11)	74 (9)	78 (11)	76 (10)
PP, Hgmm (átlag ± SD)	45 (14)	45 (14)	38 (9)	43 (10)	54 (18)
HT-kezelés (%)	23,3	30,7	2,2	3,4	37,2
Dohányos (%)	24,3	26,2	13,2	44,4	13,1
BMI, kg/m^2 (átlag ± SD)	26,9 (5,4)	27,7 (5,4)	24,4 (4,8)	25,1 (4,4)	28,3 (5,5)
Diabetes (%)	8,8	12	0,8	2	12,7
CVB-incidencia (%)	24,8	39	3,7	22,5	9,3



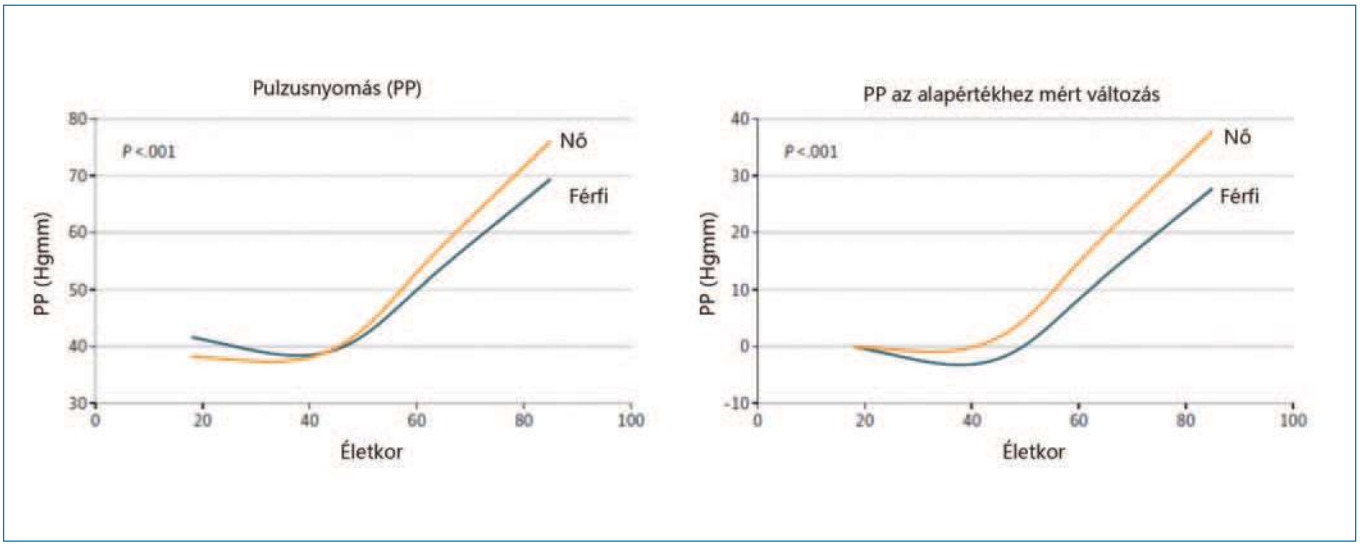
1. ábra. *Az SBP és DBP változása az életkor függvényében (baloldalt) és a változás dinamikája (jobboldalt)*

zást, illetve a két nem közti változás különbségét valószínűségiarány-teszttel. Kevert tényezős regressziós modell segítségével további adjukáció történt BMI, szérumösszkoleszterin-szint, T2DM (+/-), dohányzási státusz (+/-) alapján, illetve szekunder analízis történt rassz/etnicitás (fehér-fekete), antihipertenzív terápia (+/-) fennállása szempontjából is. Végül nemre specifikus cardiovascularis kemény végpontú (új keletű fatális vagy nem fatális MI, HF, stroke) analízis is történt R Foundation for Statistical Computing version 3.5.1. és StataCorp version 15 rendszer segítségével (szignifikanciaszint: <0,05).

Eredmények

Az *1. ábra* mutatja a nemre specifikusan vizsgált értékeket (SBP, DBP) az életkor függvényében, illetve a kiindulási értékhez képest mért változás mértékét az életkor függvényében. Az SBP fiatalkorban kiinduláskor a férfiaknál magasabb, fokozatosan emelkedik, átmenetileg 40-60 év közt gyorsul az üteme, majd lassabb ütemben, de tovább növekszik. A nőknél alacsonyabb értékkel indul, kezdetben lassan emelkedik, majd 30 év felett a férfiakhoz képest meredekebben emelkedik, 60 év felett el is éri, majd meghaladja a férfiakét, sőt tovább emelkedve távolodik tőle. A kiindulási értékhez képest a szisztolés érték változása mindkét nemben nő az életkorral, de a nőknél a változás üteme már a 30. évtől meredeken nő, nyílik a rés, folyamatosan meghaladva a férfiakét. A DBP férfiaknál kiinduláskor magasabb, 50 év körül eléri a csúcsát, majd csökken, nőknél szintén 50 év körül éri el a csúcsát, majd utána megközelíti a férfiakét, de mindvégig alacsonyabb marad. A kiindulási értékhez képest a diasztolés érték változása nőknél 50-60 éves korig minimálisan nagyobb, majd csökken, de egyre kifejezettebben lassabb ütemben, mint a férfiaknál *(1. ábra)*.

A MAP férfiaknál kiinduláskor magasabb, majd 50-60 év körül eléri a csúcsát, aztán fokozatosan csökken, nőknél fokozatosan közelítve a férfiakét emelkedik, majd 55-65 év körül eléri a csúcsát, ezt követően csak lassan, platószerűen csökken, majd 75 év körül eléri, aztán meghaladja a férfiakét. A kiinduláshoz képest a MAP változása mindkét nemben nő, de a nőknél mindvégig kifejezettebb, ami 40 év körül még erősebben akcelerálódik, az 55-60 év körüli csúcsot követően férfiaknál csökken, nőknél enyhén lejtő, platószerűen emelkedett marad. A PP 40-45 éves korig platószerű, de a férfiaknál minimálisan emelkedettebb, majd utána mindkét nemben meredeken emelkedik, lassú ütemben, de nyílik az olló a nők javára. PP-változás a kiindulási értékhez képest 40 éves korig pla-

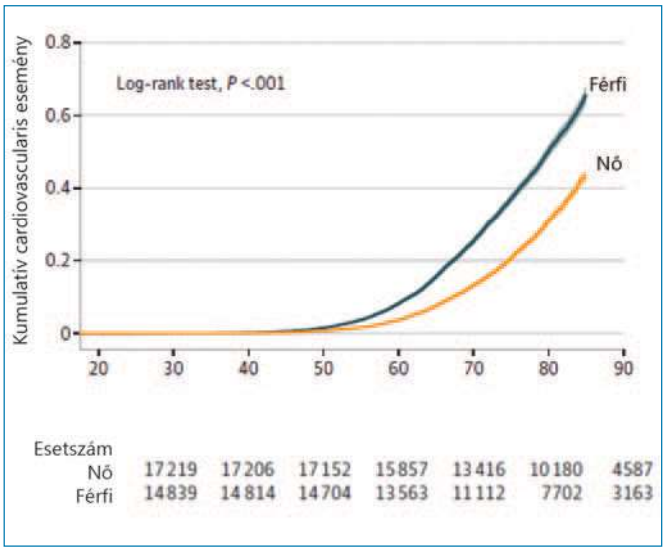


2. ábra. *A pulzusnyomás változása az életkor függvényében, valamint az alapértékhez mért változás*

tószerű, amely kissé kifejezettebb a nőknél, majd mindkét nemben határozottan nő, de a nőknél ez egyenletes ütemben, de fokozódik *(2. ábra)*.

A nemre specifikus multivariáns illesztés esetén (BMI, szérumösszkoleszterin-szint, T2DM, dohányzási státusz) is hasonló lefutású vérnyomásgörbék észlelhetők az életkor függvényében. A másodlagos analízis során történt rassz/etnicitás (fehér-fekete), antihipertenzív terápiás (+/-) csoportban is megmaradtak az eredmények, tendenciák.

Végül megvizsgálták a 43 évi követési adatokból nyert új keletű kemény cardiovascularis végpont (új keletű fatális vagy nem fatális MI, HF, stroke; 8130/32 833) kumulatív incidenciáját. Az események 50 éves korig alig fordultak elő, majd 50 évtől a férfiaknál, 60 évtől már a nőknél is fokozódó emelkedés észlelhető, amely a férfiaknál meredekebben nőtt, lassan nyitva az ollót. Kemény végpontú cardiovascularis események: férfi: 4486/15 100 (29,7%) versus nő: 3644/17 733 (20,5%) megoszlásban. A kockázati arány (HR) 1,61 (95%-os CI: 1,54–1,69) szignifikáns eltérést mutatott a férfiak és nők között (p<0,001; log-rank p <0,001) *(3. ábra)*.



3. ábra. *Az új cardiovascularis események kialakulása az életkor és a nemek függvényében*

Megbeszélés

A vizsgálat rávilágít, hogy a vérnyomásváltozások nem egyszerűen csak időbeli késést mutatnak a nőknél, hanem önálló dinamikát. A növekedés üteme (nők és férfiak közti különbség a kiindulási értékhez történt változások nagyságában) végig akceleráltabb a nőknél, amelynek meredeksége PP, MAP, DBP, SBP sorrendben fokozódik. Valószínűségiarány-teszt: SBP: χ^2 = 531, DBP: χ^2 = 123, MAP: χ^2 = 325, PP: χ^2 = 572; p <0,001 (S) mindegyik esetben; illesztés történt többszörös cardiovascularis rizikótényezők (BMI, szérumösszkoleszterin-szint, T2DM, dohányzás) alapján: SBP: χ^2 = 314, DBP: χ^2 = 31, MAP: χ^2 = 129, PP: χ^2 = 485; p <0,001 (S) mindegyik esetben. Szekunder analízis történt rassz/etniciás (fehér-fekete), antihipertenzív terápia (+/-) fennállása szempontjából is, amely hasonló trendeket igazolt. Ez a vizsgálat 18 év feletti személyeket vizsgált, így a fiatalabb életkorú populáció nincs reprezentálva, azonban más vizsgálatban, mint például Bogalusa Heart Study, 5–14 év közötti életkorban nemenként nem talált érdemi SBP- vagy DBP-különbséget, majd 15-20 éves korig a férfiaknál kifejezettebb az emelkedés, ezt követően, 20-30 év között a nők értékeinek ütemesebb emelkedését mutatta, hasonlóan a jelen vizsgálathoz.

A nemi különbségek az életkorfüggő vérnyomásértékeket vizsgálva függnek a kromoszomális, génexpressziós, hormonális faktoroktól, különösen a nemi hormonoktól (menarche, terhesség, menopausa). A nők kisebb testmérete, kisebb szervméretei (szív, kiserek – köztük a koszorúerek – összátmérője, még testfelszínre adjukálva is), amely morfológiai eltérések mellett fiziológiai különbségeket is mutat, az életkorral egyre inkább fennáll. A MAP ütemesebb emelkedése nőknél lehetséges jelzője a kísérő remodellingnek, a

coronaria microvascularis diszfunkciónak (CMD). A pulzusnyomás (PP) ütemesebb növekedése nőknél reflektálhat az artériás merevségre (stiffening) és a gyakoribb koncentrikus balkamra-hyperthrophiára, amely a HFpEF emelkedett rizikójával társul. A nemi differenciával kísért vérnyomáskülönbségek társulhatnak microvascularis inflammatióval, oxidatív stresszel, amelyek hozzájárulhatnak a coronariákban észlelt microvascularis endotheldiszfunkcióhoz és kóros myocardialis remodellinghez, amelyek szubklinikus prekurzorok CMD és HFpEF esetén.

Összefoglalás

A vérnyomás-emelkedés üteme nőknél már a 30. évtől felfelé gyorsabb, így a vascularis betegségek nemcsak korábban jelennek meg, hanem gyorsabb ütemben is fejlődnek ki. Ez a korai nemi differencia alapozhatja meg a későbbi életkorban megjelenő cardiovascularis betegségekre való hajlamot. Ugyanakkor az élet lefolyása folyamán az új keletű súlyos cardiovascularis események megjelenési kockázata időskorban nagyobb férfiaknál, mint nőknél.

Forrás:

1. *Hongwei Ji, Andy Kim, Joseph E. Ebinger, Teemu J. Niiranen, Brian L. Claggett, C. Noel Bairey Merz, Susan Cheng.* Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. JAMA Cardiol. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5306 Published online January 15, 2020.

Összefoglalta:
Dr. Várallyay Zoltán

Levelezési cím:
dr. Várallyay Zoltán, Karolina Kórház, Összevont Belgyógyászati Osztály, Kardiopulmonológiai Egység; 9200 Mosonmagyaróvár, Régi Vámház tér 2–4.
E-mail: vzoles@freemail.hu

REFERÁTUMOK

A cardiovascularis betegség, a gyógyszeres kezelés és a mortalitás Covid-19-ben

Mandeep R. Mehra, Sapan S. Desai, Srey Ram Kuy, Timothy D. Henry, Amit N. Patel. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med. Előzetes elektronikus közlés: 2020.05.01. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

A koronavírus-betegség 2019 (Covid-19) aránytalanul sok cardiovascularis betegségben szenvedő személyt érinthet. Cardiovascularis betegség és Covid-19 együttes előfordulásakor az angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) gátlóknak és az angiotenzinreceptor-blokkolóknak (ARB) a lehetséges kedvezőtlen hatása is aggodalomra adott okot. 169 ázsiai, európai és észak-amerikai kórház adatait összesítő adatbázis alapján elemezték a cardiovascularis betegség és a gyógyszeres kezelés összefüggését a kórházi halálozással Covid-19 miatt kezelt, a kórházakba 2019. december és 2020. március 15. között felvett betegekben. A Surgical Outcomes Collaborative regiszterben rögzített páciensek adatait dolgozták fel, mind a kórházban elhunyt, mind a 2020. március 28-ig a kórházból élve elbocsátott személyek adatait áttekintették. Az elemzés időpontjában 8910, Covid-19 miatt kezelt, a kórházból elbocsátott vagy a kórházban meghalt páciens adatai álltak rendelkezésre. Összesen 515 páciens hunyt el a kórházban (5,8%), 8395 beteg élve távozott. A kórházi halálozás nagyobb kockázatával a következő tényezők voltak független módon összefüggésben: 65 évnél idősebb életkor (mortalitás 10%, szemben a 65 évesek vagy annál fiatalabbak 4,9%-os halálozásával; esélyhányados 1,93; 95%-os konfidenciaintervallum [CI] 1,60–2,41); coronariabetegség (10,2% versus 5,2% a nem coronariabetegek között; esélyhányados 2,70; 95%-os CI 2,08–3,51); szívelégtelenség (15,3%, illetve 5,6% a szívelégtelenségben nem szenvedők között; esélyhányados 2,48; 95%-os CI 1,62–3,79); szívritmuszavar (11,5% versus 5,6% a ritmuszavar nélküliek között; esélyhányados 1,95; 95%-os CI 1,33–2,86); krónikus obstruktív pulmonalis betegség (14,2%, illetve 5,6% a betegségben nem szenvedők között; esélyhányados 2,96; 95%-os CI 2,00–4,40); aktuálisan is dohányzók (9,4%, szemben a korábban dohányzók és a soha nem dohányzók közötti 5,6%-kal; esélyhányados 1,79; 95%-os CI 1,29–2,47). Nem jelentett nagyobb kockázatot a kórházi halálozás szempontjából az ACE-gátló szedése (2,1% versus 6,1%; esélyhányados 0,33; 95%-os CI 0,20–0,54) vagy az ARB alkalmazása (6,8% versus 5,7%; esélyhányados 1,23; 95%-os CI 0,87–1,74). A közlemény eredményei megerősítik a korábbi megfigyelések eredményeit, amelyek arra utalnak, hogy a cardiovascularis alapbetegség nagyobb kórházi halálozási kockázattal jár együtt a Covid-19 miatt kórházi kezelésre szoruló betegek között. Az eredmények nem igazolják azt a korábbi aggodalmat, hogy az ACE-gátlók vagy az ARB-k szedése kedvezőtlenül befolyásolhatná a cardiovascularis alapbetegségben szenvedő, Covid-19 miatt kórházban kezelt páciensek mortalitását.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert blokkoló gyógyszerek és a Covid-19 kockázata

Giuseppe Mancia, Federico Rea, Monica Ludergnani, Giovanni Apolone, Giovanni Corrao. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med. Előzetes elektronikus közlés: 2020.05.01. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923

Nem vizsgálták eddig részletesen, hogy milyen lehetséges összefüggés van az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k) és az angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) gátlók, illetve a koro-