

Mottó:

„Midőn ezt írtam, tiszta volt az ég”

„A vész kitört...”

Vörösmarty Mihály

Egyes, antioxidáns mellékhatású „vérnyomás”gyógyszerek hatása magas vérnyomásban szenvedő és egészséges személyek vérsejtjeinek fagocitakemilumineszcenciájára *in vitro*

Sipka Sándor dr.¹ ■ Nagy Andrea¹ ■ Szentmiklósi József dr.²
Kemény Ágnes dr.³ ■ Kovács Judit dr.⁴

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs

⁴Debrecen Városi Egészségügyi Szolgálat, Debrecen

Bevezetés: Az atorvasztatin (koleszterincsökkentő), nifedipin (Ca²⁺-antagonista), kaptopril (angiotenzinkonvertáz-gátló) vegyületek a magas vérnyomás komplex kezelésének „alap”gyógyszerei. Mindhárom antioxidáns is.

Célkitűzés: A tanulmány célja annak megválaszolása volt, hogy e molekulák gátolhatják-e a vérsejtek fagocitaműködését.

Betegek és módszer: Magas vérnyomásos betegek: 15 fő, 39–80 éves, nő: 6, férfi: 9. Egészséges kontroll: 7 fő, 30–75 éves, nő: 3, férfi: 4. A vizsgálat a téli hónapokban zajlott. A zímózan- (*Saccharomyces cerevisiae*) részecskék fagocitózisa során képződő kemilumineszcencia mérése perifériás vérben a gyógyszerek jelenlétében történt luminométerrel. A gátlást a stimulációs index értékének csökkenésével jellemeztük.

Eredmények: Mindhárom vegyület gátolta a kemilumineszcenciát (oxigénszabadgyök-képzést) a 65 év feletti, magas vérnyomásos betegek többségében: 11/13 főnél. Főleg magasabb életkorban és cukorbetegségben, de más társbetegségekben nőtt a gátlás.

Következtetés: Az idős, magas vérnyomásos betegek fokozott orvosi figyelmet igényelnek a téli időszakokban, mivel antioxidáns hatással is rendelkező „alap”gyógyszereiknek, egyéntől függően, lehetnek gátló hatásai a fagociták mikrobaölő, oxigénszabadgyök-termelő képességére.

Orv Hetil. 2020; 161(45): 1908–1913.

Kulcsszavak: atorvasztatin, kaptopril, nifedipin, magas vérnyomás, kemilumineszcencia

***In vitro* study of the effect of anti-hypertensive medication with anti-oxidant side effect on the chemiluminescence of peripheral blood phagocytes in patients with hypertension and healthy individuals**

Introduction: Atorvastatin (cholesterol synthesis blocker), nifedipine (Ca²⁺ antagonist), captopril (angiotensin-converting enzyme inhibitor) are basic drugs in the therapy of hypertension. They are also antioxidants.

Objective: To investigate whether these molecules can inhibit the phagocytic activity of peripheral blood cells.

Patients and method: Hypertension group: 15 patients with ages between 39–80 years (6 women and 9 men). Healthy control group: 7 individuals with ages between 30–75 years (3 women and 4 men). The study was carried out in wintertime. The measurement of phagocytic activity was carried out by luminometry in peripheral blood samples. Chemiluminescence intensities were determined by the engulfment of zymosan (*Saccharomyces cerevisiae*) particles in the presence of drugs. The inhibitory effects were characterized by the decreased values of the stimulation index.

Results: All three substances decreased the chemiluminescence (reactive oxygen species production) in the majority of samples from hypertensive patients over 65 years: in 11 of 13 patients. Stronger inhibition was detected in older, diabetic patients with other co-morbidities, too.

Conclusion: Older patients with hypertension require a special attention in wintertime. Antihypertensive drugs with antioxidant capabilities may have individually different inhibitory effects on the production of reactive oxygen species by phagocytes, which decreases their antimicrobial potency.

Keywords: atorvastatin, captopril, chemiluminescence, hypertension, nifedipine

Sipka S, Nagy A, Szentmiklósi J, Kemény Á, Kovács J. [In vitro study of the effect of anti-hypertensive medication with anti-oxidant side effect on the chemiluminescence of peripheral blood phagocytes in patients with hypertension and healthy individuals]. *Orv Hetil.* 2020; 161(45): 1908–1913.

(Beérkezett: 2020. április 17.; elfogadva: 2020. május 17.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; BMI = (body mass index) testtömegindex; DE RKEB/IKEB = Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság; KL = kemilumineszcencia; LDH = laktát-dehidrogenáz; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; NADPH = (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; PFS = pufferes fiziológiás sóoldat; RLE = relatív lumineszcens egység; ROS = (reactive oxygen species) reaktív oxigén-származékok; SI = stimulációs index; SI-A = stimulációs index – alap; SI-Gy = stimulációs index – gyógyszer; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

A magasvérnyomás-, *hypertoniabetegség* kialakulása az életkor növekedésével egyre gyakoribb. Egy 2011 és 2014 közötti felmérés szerint az USA-ban 60 év felett átlagosan 64,9%-ban fordult elő (férfiaknál: 63,1%, nők: 66,5%) [1]. Hasonló tendencia tükröződik a Magyar Hypertonia Regiszterben [2]. Ugyanakkor komoly nemzetközi eredmény, hogy nemrég elkészült a betegség diagnosztikájának és kezelésének egységes iránymutató állásfoglalása, amely két kiegészítő hatású vérnyomáscsökkentő szer kombinált alkalmazását ajánlja a terápia kezdéséhez. Ebben az angiotenzinkonvertálóenzim (ACE)-gátló + Ca²⁺-csatorna-gátló szer társítása a leggyakoribb [3]. Ezeknek a hatékony, a már kialakult magas vérnyomásra ható szereknek az alkalmazása mellett a komplex „alapterápia” részét képezik a szív-ér rendszeri betegségek kockázatát mérséklő, a vérplazma LDL-koleszterin-szintjét csökkentő gyógyszerek, melyek fő képviselői a „sztatinok” [4]. A magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelésének gyakorlatában azonban nem általános és eléggé terjedt el annak a ténynek a figyelembevétele, hogy követni kellene a betegeknél a vérnyo-

másértékek változásainak évszakoktól függő törvényszerűségeit is. Télen ugyanis magasabb, nyáron alacsonyabb a vérnyomás [5].

Ennek a vizsgálatnak az elindítása dr. Kovács Judit debreceni családorvoshoz köthető. Ő vetette fel, hogy lehetne-e magyarázatot találni valamilyen új szempontból arra a nagyon ismert és szembeötlő jelenségre, hogy 70 év körüli, magas vérnyomásos betegeinek többsége minden évben november és március között valamilyen nehezen gyógyuló, légúti betegségtől szenved az influenzavakcinák ellenére. Azt javasoltuk neki, „vizsgáljuk meg, hogy a betegek komplex kezelésében használt „alap”gyógyszereknek lehetnek-e valamilyen, mikroba elleni védekezést gátló mellékhatásaik is”. Ezért ebben a munkában *in vitro* körülmények között megvizsgáltuk – bár viszonylag kis számú, de szakszerűen válogatott – magas vérnyomásos és egészséges személyek vérésejtjeinek fagocitálóképességét atorvasztatin (koleszterincsökkentő), nifedipin (Ca²⁺-antagonista) és captopril (ACE-gátló) gyógyszerek jelenlétében. A vizsgálatokra január és február hónapban került sor. A kísérletek a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával történtek (DE RKEB/IKEB 5439-2020) a Helsinki Deklaráció és az érvényben levő hazai jogszabályok figyelembevételével.

Vizsgált személyek és vizsgálati módszerek

Magas vérnyomásos betegek: 15 fő, koruk: 39–80 év, nő: 6, férfi: 9. Kísérő betegségek: diabetes mellitus: 7, előzetes tumor: 2 fő, stroke: 2, BMI>30: 7, dohányzik: 3 fő, alkalmanként kis alkoholt fogyaszt: 13/15 fő. Mindnyájan több éve kombinált gyógyszerterápiában részesültek a vizsgált három gyógyszer családból valamelyik tagjával. A gyógyszeres kezelés mennyiségében és formáiban voltak

egyéni különbségek. A többség mind a három típus valamelyik képviselőjét szedte, néhányan csak kettőt. A vizsgálat előtti este bevették a szokásos gyógyszereiket, de reggel gyógyszer nélkül és éhgyomorral jelentkeztek a vérvételekre. Ugyanakkor mindnyájuk vérmintája ugyanazt a gyógyszerterhelést kapta meg *in vitro*.

Egészségesek (gyógyszert nem szedők): 7 fő, koruk: 30–75, nő: 3, férfi: 4.

A gyógyszerek dózisa: Mindhárom gyógyszer 10 µg/ml mennyiségben került alkalmazásra a kísérleti reakciókban. Beszerzésük a Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) cégtől történt. Ez a mennyiség a napi ajánlott gyógyszeresedés nagyságrendjébe esik, de a molekulák nagysága miatt kissé eltérő végkoncentrációkat jelent: atorvasztatin: 10^{-6} M, nifedipin: 3×10^{-5} M és kaptopril: 4×10^{-5} M. A molekulákat vizsgáltuk egyedileg, külön-külön és a hármat együtt is. A vegyületek eltérő oldhatósága miatt a kontrollmintákban olyan puffert használtunk, amely kombináltan tartalmazta a különböző oldószertípusokat, de a fagocitareakciót nem zavarta.

Zimozánnal stimulált fagocitakemilumineszcencia mérése: 0,1 mg/3 ml zimozán- (*Saccharomyces cerevisiae* gomba fala) részecskék pufferes fiziológiás sóoldatban (PFS-ben) képzett szuszpenziója indította el a heparinnal alvadást gátló vér falósejtjeiben a fagocitózist, ami reaktív oxigén-származékok képződését váltotta ki; ezek egy részéből fotonok képződtek. Ezek felerősítéséhez 3×10^{-5} M-os luminolos közeget hoztunk létre. Az így keletkezett, a fagocitózis intenzitását tükröző kemilumineszcenciának (fényképződésnek) a mérése Berthold típusú luminométerrel (Berthold Technologies, Bad Wildbad, Németország) történt 60 percen át a gyógyszer-molekulák jelenlétében, továbbá azok nélkül a kontrollmintákban. A kísérletekben használt PFS tartalmazott 2 mM kalcium-kloridot. A vizsgálat eredményét a reakció 30. percében mért adattal jellemeztük két okból. Egyrészt ilyenkor már erős a fotonképzés, másrészt a vegyületek esetleges citotoxikus mellékhatása még biztosan nem érvényesült. A fagocitózis intenzitását kísérő kemilumineszcencia (KL) mértékének jellemzésére ve-

I. táblázat | A vizsgált személyek jellemzői és a fagocitakemilumineszcencia mértékét jelző SI-Gy-értékek átlagai magas vérnyomásos és egészséges személyeknél atorvasztatin, nifedipin és kaptopril jelenlétében *in vitro*

Név	N/F	Év	BMI	H	DB	CC	Str	D	Et	A	N	C	A + N + C
H/1	N	80	20,9	+	+	-	-	-	+	0,99	0,89	0,91	0,88
H/2	F	75	22,9	+	-	+	+	+	+	0,52	0,46	0,46	0,31
H/3	F	75	25,8	+	-	+	-	-	+	0,79	0,40	0,42	0,84
H/4	N	75	30,4	+	-	-	-	+	+	1,11	1,02	1,43	0,97
H/5	F	75	31,9	+	-	-	-	-	+	1,28	1,18	0,94	0,65
H/6	N	74	28,9	+	+	-	-	-	-	0,85	0,70	0,91	1,09
H/7	F	73	32,9	+	-	-	-	+++	+	1,22	0,87	1,24	1,30
H/8	F	73	28,4	+	+	-	-	-	+	0,87	0,76	1,17	0,93
H/9	F	71	46,9	+	+	-	+	-	+	0,91	0,57	0,52	0,63
H/10	F	70	33,1	+	+	-	-	-	+	0,60	0,56	0,85	0,71
H/11	N	69	36,9	+	-	-	-	-	+	1,37	1,08	0,96	1,21
H/12	N	67	25,8	+	+	-	-	-	-	1,32	0,81	1,03	1,01
H/13	N	65	33,6	+	-	-	-	-	+	0,83	0,68	0,50	0,84
H/14	F	46	27,8	+	+	-	-	-	-	1,32	0,81	1,03	1,01
H/15	F	39	25,7	+	-	-	-	-	-	1,22	1,42	1,43	1,43
E/1	F	75	29,7	-	-	-	-	-	+	0,78	0,69	0,62	0,67
E/2	F	75	31,3	-	-	-	-	-	+	1,39	1,02	0,72	1,08
E/3	N	50	21,5	-	-	-	-	-	-	0,96	0,97	0,97	1,34
E/4	F	40	24,8	-	-	-	-	-	-	1,38	1,12	0,92	0,95
E/5	N	39	19,5	-	-	-	-	-	-	1,30	1,23	1,02	1,11
E/6	F	35	30,1	-	-	-	-	-	-	1,09	0,99	0,95	1,12
E/7	N	30	20,8	-	-	-	-	-	-	1,24	1,23	1,42	0,98

A = atorvasztatin; BMI = testtömegindex; C = kaptopril; CC = carcinoma; D = dohányzás; DB = diabetes mellitus; E = egészséges; Et = alkohol alkalmanként; F = férfi; H = hypertonia; N = nifedipin; N = nő; SI-Gy = stimulációs index – gyógyszer; Str = stroke

zettük be a stimulációs index (SI) fogalmát. Ennek két formáját használtuk: SI-A (alap) és SI-Gy (gyógyszer).

Kiszámításuk a következő módon történt:

$$\text{SI-A} = \text{KL zimoszán} / \text{KL PFS.}$$

Ennek értéke mindig $\text{SI-A} > 1,10$.

$$\text{SI-Gy} = \text{KL zimoszán} - \text{Gy} / \text{KL zimoszán}$$

Ezek eredménye lehet: a) gátlás: $\text{SI-Gy} < 0,90$; b) stimuláció: $\text{SI-Gy} > 1,10$.

A KL mértékegysége: relatív lumineszcens egység (RLE).

Statisztikai analízis: az adatok statisztikai értékelése Mann–Whitney-próbával történt. Szignifikáns eltérésnek tekintettük a $p < 0,05$ értéket.

Eredmények

Az 1. táblázat tartalmazza a fagocitakemilumineszcenciára vonatkozó összes SI-Gy-mérési adatot, megjelölve azokat az SI-Gy $< 0,90$ értékeket, melyeket a 10%-nál nagyobb „gátlás” jelének tartunk a gyógyszer nélküli kontrollminták értékeihez képest. Emellett láthatók a két csoport tagjainak személyes adatai: nem, kor, társbetegségek, BMI, szokások: dohányzás, alkohol. Az SI-Gy-értékekben a gyógyszerek jelenlétében történő csökkenések mellett azonban nagyobb arányban találunk stimulációs értékeket is ($\text{SI-Gy} > 1,10$), különösen az „egészséges” és az 50 év alatti betegcsoportban. Ebből két következtetés vonható le: 1) a csökkent értékek biztosan nem a gyógyszerek citotoxikus, „mérgező” mellékhatásaiból származnak; 2) a vizsgált gyógyszerek gátló hatásai csak az idősebbekben és a magas vérnyomás mellett más, súlyos társbetegségektől szenvedő betegekben jelentkeznek, míg az egészségesekben és a fiatalokban nem, sőt ezekben valamilyen „stimuláló” hatásuk érvényesül. Ugyanakkor a magas vérnyomásos csoport összes mérési adatának átlaga szignifikánsan kisebb volt, mint az egészségeseké: $\text{SI-Gy}: 0,907 \pm 0,238$ versus $1,086 \pm 0,070$, $p = 0,036$. Kórosan alacsony SI-Gy-értéket találtunk 14 személynél. Az egyes gyógyszerek szerinti bontásban a gátlásról a következő összesítés készíthető: atorvasztatin: 7/14, nifedipin: 12/14, kaptopril: 7/14, hármas hatás: 8/14. Fontos kiegészítés, hogy a beteg és az egészséges személyek gyógyszer nélküli kemilumineszcenciaátlagai között nem volt lényegi különbség. Beteg: 147×10^3 RLE; egészséges: 136×10^3 RLE.

Tanulságos mindkét csoportban életkor szerint szétválasztani a résztvevőket: 1) >65 év és 2) <50 év csoportokra, és ezek bontásában vizsgálni a magas vérnyomás társulását egyéb betegségekkel vagy rizikófaktorral. A magas vérnyomásos 15 betegből két idős nő esetében a gyógyszereknek enyhe stimuláló hatásuk volt a kemilumineszcenciaképzésre, és nem volt gátlás. A hypertonia-csoportban viszont 13 főből 12 személynél legalább egy SI-Gy-érték kisebb volt 0,90-nél, amelyet határértéknek vettünk, és amelyhez viszonyítva minden kisebb érték a gátlás jele. Egy fiatal, férfi betegnél nem volt gátlás, nála stimulációt találtunk. Komoly figyelmet érdemel ugyanakkor, hogy a legnagyobb gátlásokat 11 idős, magas vérnyomásos gyógyszereszedőnél találtuk, akiknek volt valamilyen társbetegségük is: diabetes mellitus, korábban lezajlott daganat vagy stroke, vagy olyan súlyos rizikótényező, mint az extrém magas BMI. A fiatal, magas vérnyomásos cukorbetegnél is volt enyhe gátlás. A semmilyen gyógyszert nem szedő, kisszámú egészséges csoporthoz találni két 75 éves donort nem volt könnyű feladat, de ők nélkülözhetetlenek lettek az egész vizsgálat szempontjából. Náluk jött ki, hogy a három gyógyszer esetleges fagocitaműködést gátló hatásában a magasabb életkor, egyénektől nagyon függően, de lehet tényező. Ezt az állítást más megközelítésből bizonyítja az öt fiatal (30–50 éves) eredménye, akiknél egységesen csak emelkedett stimulációs SI-Gy-értékeket mértünk. Ezeket az adatokat mutatja be a 2. táblázat.

Megbeszélés

Vizsgálataink az atorvasztatin, a nifedipin és a kaptopril különböző mértékű gátló hatását mutatták ki egyes, magas vérnyomásos személyek vérszámjainak a fagocitózis során keletkező kemilumineszcenciájára *in vitro*. Ez jobban érvényesült, ha a betegnek cukorbetegsége, korábbi daganata, agyérrendszeri betegsége vagy jelenlegi, kórosan nagy BMI-értéke volt, bár volt két magas vérnyomásos személy is, akinek a mintáiban semmilyen gátlást nem mértünk. Az idős, 65 év fölötti személyeknél azonban nemcsak a halmozottan betegekben, de a gyógyszert nem szedő, egészséges két kontrollszemélyben is észleltünk gátlást mindhárom gyógyszerrel. Kóros SI-Gy-értéket 14/22 esetben találtunk. A nifedipin 12/14 személynél gátolt, a másik két gyógyszer gátló hatása gyengébb volt: mindkét esetben 7/14. Ez azt jelzi, hogy

2. táblázat | A gátlást jelző SI-Gy $< 0,90$ értéket mutató személyek megoszlása a magas vérnyomásos és az egészséges csoportban

Magas vérnyomásos személyek (n = 15)				Egészséges személyek (n = 7)	
>65 év (n = 13/15)		<50 év (n = 2/15)		>65 év (n = 2/7)	<50 év (n = 5/7)
SI-Gy $< 0,90$ (n = 11/13)		SI-Gy $< 0,90$ (n = 1/2)		SI-Gy $< 0,90$	SI-Gy $< 0,90$
MV	MV + TB	MV	MV + TB	2/2	0/5
3/11	8/11	0/2	1/2		

MV = magas vérnyomás; SI-Gy = stimulációs index – gyógyszer; TB = társbetegség

mindhárom vegyület az idős emberek vérésejtjeiben valamilyen hasonló mechanizmusú anyagcsere-folyamatra is hat az egyéb, sajátosan különböző, magas vérnyomással kapcsolatos hatásaikon kívül. Ilyen közös pont lehet az, hogy *mind a három molekula gátolja a reaktívoxigén-származékok (ROS) képződését, mert antioxidáns mellékhatásuk van.* Ez egyértelmű volt már korábban mind a kaptopril [6], mind a nifedipin [7] esetében, de igazolódtott az atorvasztatin kapcsán is [8]. Ugyanakkor eredményeink magyarázatához hozzásegít az a korábban nem nagyon hangsúlyozott, de erős tény, hogy a magas vérnyomás kialakításában jelentős szerepe van az angiotenzin-II által aktivált NADPH-oxidáz enzimnek is, amely az általa képzett reaktívoxigén-származékok termelése útján hozzájárul a betegség kialakító és fenntartó „oxidatív-nitrozatív stressz” állapotához [9]. Így arra az új szempontokra és arra a szerencsés helyzetre hívjuk fel a figyelmet, hogy a hipertonia kezelésében – a magasvérnyomás-értékek csökkentése érdekében – mindhárom „alapgyógyszertípus” – antioxidáns hatásuknál fogva is (!) – mind egyedileg, mind kombináltan előnyös. Ugyanakkor mindháromnál érvényesülhet a „kétélű kard” effektus. Ez azt jelenti, hogy egyes, 65 év fölötti idősökben és halmozottan beteg, magas vérnyomásos személyekben az oxigénszabadgyök-képző hatás gátlása csökkenti a fagocitasejtek baktérium- és gombaölő képességét, ami viszont hátrányt jelent a téli, légúti fertőzések leküzdésében, főleg a vírusokhoz társuló, egyéb infekcióknál.

Az angiotenzin-II által aktivált NADPH-oxidáz enzim hatására az érfalakban vagy a fagocitasejtekben – amikor baktérium, gomba és egyéb, vízben nem oldódó részecskék bekebelezése történik – az oxigénmolekulákból nagy mennyiségű szuperoxidgyök jön létre. Ezekből a szuperoxid-dizmutáz hatására hidrogén-peroxid és oxigén termelődik, molekulánként egy fotonmolekula (kemilumineszcenciajelenség) képződése mellett. Hypertoniabetegek esetén a hidrogén-peroxid tovább stimulálja az angiotenzin-II által kiváltott aldosterontermelést a mellékvesekéregben, ami a vesében megnöveli a Na⁺-visszatartást, s ezáltal tovább emeli a vérnyomást [9]. A kemilumineszcencia mérése standardizált laboratóriumi körülmények között általában nagyon szerencsés, fagocitaaktivitást mérő módszernek bizonyul. A zimozánrészecskék mint fagocitózist kiváltó anyagok, továbbá az olyan stabil műszer, mint a luminométer, érzékeny *in vitro* módszert jelentenek a különböző, fagocitózist befolyásoló anyagok, tényezők hatásának pontos mérésére [10]. Esetünkben ennek a módszernek az alkalmazása többszörösen volt szerencsés. Egyrészt érzékenyen jelezte a három vizsgált gyógyszer – bár kismértékű, de gátló – hatását az egyes személyekben, másokban pedig kimutatta a stimulációt. Másrészt a vizsgálat pontosan azt a jelenséget ragadta meg, amely a magasvérnyomás-gátlás és a csökkent immunreaktivitás okozásának közös oka lehet: a gátló hatást a szuperoxidgyökök termelődésére és a belőlük származó kemilumineszcenciára.

A vizsgálat teljességéhez tartozik annak megemlítése, hogy a kemilumineszcenciamérésekkel párhuzamosan minden személy véréből történtek citokinvizsgálatok is Pécsen, a Gyógyszertani Intézetben. A vírusanalóg polinozin/policitozin nukleinsavval indukált gamma- és alfa-interferon-termelés eredményeiben nem találtunk szignifikáns különbségeket sem a gyógyszerek, sem a vizsgált csoportok között. Ezeket az eredményeket a nagy szórások miatt azonban nem tudtuk statisztikailag értékelni.

A kísérletekben használt gyógyszer-koncentrációk a napi ajánlott mennyiségek tartományában voltak. Sem a 60 percig tartó fagocita-, sem a 24 óráig tartó citokinmérésekben nem bizonyultak toxikusnak, amit laktát-dehidrogenáz (LDH)-mérések igazoltak.

Ennek az egész vizsgálatnak az a kritikus pontja, hogy nem nagy a vizsgálati esetszám. Ezért javasoljuk a vizsgálatok kiterjesztését a jövőben nagyobb számú, több típusú beteganyagra és egészséges populációra egyaránt. Ugyanakkor a gondos személykiválasztások következtében már ennyi vizsgálatból is világosan és meggyőzően kivehető a lényeg: 1) az atorvasztatin, nifedipin és kaptopril mind egyedileg, mind kombináltan vizsgálva bizonyos személyekben képes létrehozni a fagocitózist kísérő kemilumineszcencia gátlását, és ez egy új felismerés. 2) Lehetnek azonban olyan, gyógyszert szedő személyek is, akiken ez a hatás nem érvényesül. 3) Ez a jelenség erősen életkorfüggő, előfordul idős (65 év körüli), magas vérnyomásos és egészséges személyekben egyaránt. 4) Fokozottan érvényesül a gátló hatás olyan, magas vérnyomásos személyekben, akiknek egyéb olyan társbetegségük is volt vagy van, mint a diabetes mellitus, a tumor vagy az agyrendszeri betegség. Ezért lehetségesnek tartjuk, hogy ezek a hatások érvényre jutnak, és új szempontú magyarázatként hatnak abban a nagyon jól ismert jelenségben, hogy télen az idősökben – különösen a halmozottan több betegségtől szenvedő, magas vérnyomásos betegekben – a légúti betegségek elhúzódva gyógyulnak. Ebben nemcsak az időskori és a téli hónapokban fokozottan jelentkező, csökkent neutrophil granulocyták működés, szuperoxid- és kemilumineszcencia képződés játszik szerepet – ami csökkent immunreaktivitást jelent (ez egy eddig nem közölt, korábbi saját megfigyelésünk) –, hanem bizonyos személyeknél társulhatnak hozzá e három gyógyszertípus képviselőinek most megerősített, oxigénszabadgyök-képződést gátló, közös „antioxidáns” hatásai is. Ezek különböző mértékben hatva és összeadódva létrehozhatnak a sejtek energia-háztartásában egyénileg eltérő, „antioxidáns -túlsúlyból eredő” kóros állapotot, amely csökkent szuperoxid- és kemilumineszcencia képzésben nyilvánul meg. Hangsúlyozni kell, hogy ezek a legtöbbször nem nagyon erősek, bár nem jelentéktelenek, többnyire „statisztikailag” szignifikánsak. Egészséges fiataloknál nincsenek meg, sőt náluk inkább stimuláció érvényesül az „antioxidáns”-terhelésre. A magas vérnyomásos betegekben is individuális különbségek vannak. Így eredményeink nem jelentik azt, hogy ezek

nek a gyógyszereknek valamilyen általános, immunszuppresszív mellékhatásuk lenne. Ugyanakkor méréseink az antioxidáns hatások negatív érvényesülésének speciális eseteire hívják fel elsőként a figyelmet, amelyek befolyásolhatják az immunrendszer aktivitását.

Végül felmerül a kérdés, hogy miért nem vártunk a jövő tavaszig egy nagyobb esetszámú közleményre. Az első érv: úgy érezzük, további, új felismerésekhez nem jutnánk többszörös mintaszám mellett sem. Továbbá erősen hat ránk a jelenlegi koronavírus-helyzet, egy más betegségcsoport drámai megjelenése. Nemcsak személyes bizonytalanságunk miatt, hanem a döbbenetes hasonlóság miatt is, amelyet aktuálisan felismerünk e vírus rizikócsoportjai és a mi 14/22 személyünk között, akiknél fagocitakemilumineszcencia-gátlást találtunk az antioxidáns tulajdonságú gyógyszerekkel. Nagyon valószínű, hogy ez az „antioxidáns-provokáció”, amelyet létrehozunk *in vitro*, olyan új vizsgálati modellt teremt, amellyel pontosan kiszűrhetők, megjelölhetők azok a személyek, akik egyéb mikrobák mellett a koronavírussal szemben is fokozott érzékenységet mutatnának. Ők azok, akik magas koruk és egyéb társbetegségeik miatt olyan anyagcsere-állapotban vannak, hogy csökkent oxigénzabadyok-képzéssel reagálnak az antioxidánsok adására. Így ez az „antioxidáns-terhelési modell” a hipertonia mellett más betegségekben, főleg diabetes mellitus esetén vagy a koronavírus iránti fogékonyság kimutatásában is – más antioxidánsok alkalmazásával is – hasznos, új laboratóriumi módszer lehet egy személy „oxidációs kapacitásának” jellemzésére. Mostani vizsgálatainknak azonban a magas vérnyomás gyógyszeres kezelésétől eltérően is lehet szélesebb klinikai jelentősége. Felvetik a kérdést: „Idős, csökkent anyagcseréjű, halmozottan beteg, infekcióknak kitett személyeknél, különösen télen, mennyire lehet hasznos az antioxidáns anyagok nagy mennyiségű adása?” [11–13].

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a vizsgálatban vért adó személyeknek, továbbá *dr. Miseta Attila* professzornak és munkatársainak a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben az LDH-vizsgálatok elvégzéséhez.

Anyagi támogatás: A munka a Debreceni Egyetem és a Dr. Kovács és Társa Kft. anyagi támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: S. S.: A koncepció kidolgozása, mérés és a cikk megírása. N. A.: Mérések végzése. Sz. J.:

Farmakológiai konzultáció. K. Á.: Mérések végzése. K. J.: A betegek kiválasztása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Yoon SS, Fryar, CD, Carroll MD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief 2015; 220: 1–8.
- [2] Kiss I, Kékes E. Hungarian Hypertension Registry. [Magyar Hypertonia Regiszter.] Orv Hetil. 2014; 155: 764–768. [Hungarian]
- [3] Taddei S. ACE-inhibitor/calcium antagonist combination: is this the first-choice therapy in arterial hypertension? Minerva Med. 2019; 110: 546–554.
- [4] Paragh Gy, Karádi I. Up to date lipid lowering treatment. [Korszerű lipidcsökkentő kezelés.] Orv Hetil. 2016; 157: 1219–1223. [Hungarian]
- [5] Stewart S, Keates AK, Redfern A, et al. Seasonal variations in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2017; 14: 654–664.
- [6] Bagchi D, Prasad R, Das DK. Direct scavenging of free radicals by captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. Biochem Biophys Res Commun. 1989; 158: 52–57.
- [7] Yao J, Long H, Zhao J, et al. Nifedipine inhibits oxidative stress and ameliorates osteoarthritis by activating the nuclear factor erythroid-2-related factor 2 pathway. Life Sci. 2020; 253: 117292.
- [8] Hosseinzadeh A, Bahrampour Juybari K, Kamarul T, et al. Protective effects of atorvastatin on high glucose-induced oxidative stress and mitochondrial apoptotic signaling pathways in cultured chondrocytes. J Physiol Biochem. 2019; 75: 153–162.
- [9] Escobales N, Crespo MJ. Oxidative-nitrosative stress in hypertension. Curr Vasc Pharmacol. 2005; 3: 231–246.
- [10] Sipka S, Szentmiklósi AJ, Nagy A, et al. Inhibition of zymosan induced chemiluminescence of human phagocytes by adenosine, polyadenylic acid and agents influencing adenosine metabolism. Allergol Immunopathol. 1989; 17: 209–212.
- [11] Hagymási K, Egresi A, Lengyel G. Antioxidants-antioxidant shock: facts and questions. 2015. [Antioxidánsok – antioxidáns-sokk: tények és kérdések, 2015.] Orv Hetil. 2015; 156: 1884–1887. [Hungarian]
- [12] Bödör A, Kiss I. Comparison of the therapeutic principles of aged patients with risks of various cardiovascular diseases and hypertension on the basis of Hungarian and international guidelines. [Különböző cardiovascularis kockázatú, idős hipertóniás betegek kezelési elveinek összehasonlítása magyar és nemzetközi irányelvek alapján (2001-2015).] Orv Hetil. 2016; 157: 247–259. [Hungarian]
- [13] Fábán Á, László I, Juhász M, et al. Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/ COVID-19. [Farmakoterapiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.] Orv Hetil. 2020; 161: 685–688. [Hungarian]

(Sipka Sándor dr.,
Debrecen, Móricz Zsigmond u. 22., 4032
e-mail: sipka.sandor45@gmail.com)