



A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



Újdonságok a terhességi hypertonia kezelésében

Az egészségügytől az „egészség-ügy”-ön át
a „teljesség-ügy”-ig

Hirtelen halál kockázati score (pontrendszer)
hypertóniás betegek részére

Stratégiák a krónikus vesebetegek
fizikai edzésének fokozására.
Miért érdemes a vesebetegnek is „edzeni”?

Köszvény, hyperuricaemia
és a cardiovascularis kockázat
– Az allopurinol hatásai

A rilmenidin-terápia helye a fokozott
szimpatikus tónus csökkentésében

A vizeletnátrium- és -káliumkiválasztás
összefüggése a mortalitással és a cardiovascularis
eseményekkel a PURE vizsgálat alapján

Beszámoló a MANET 2017. évi nagygyűléséről

Richard Bright, a híres angol nefrológus
utazásai Bécestől Pécsig

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990

HYPERTONIA —ÉS— NEPHROLOGIA

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

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

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

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

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írással és képi anyaggal a kiadó
közvetlen jogi felelőse, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelentetéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/a
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Sándor Zsolt
Hirdetésfelvétel: Gál Csongor
hirdetési menedzser
(gal.csongor@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

Nyomdai munkák:
Vareg Produkció, Budapest

A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



SZERKESZTŐSÉG

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

PROF. DR. FARSANG CSABA,
PROF. DR. NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

PROF. DR. RADÓ JÁNOS

FŐSZERKESZTŐ:

DR. ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

PROF. DR. KÉKES EDE

VEZETŐSZERKESZTŐ:

PROF. DR. JÁRAI ZOLTÁN

SZERKESZTŐK:

DR. DEÁK GYÖRGY, DR. KERKOVITS LÓRÁNT

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

PROF. DR. KISS ISTVÁN,
PROF. DR. REUSZ GYÖRGY

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

a Szerkesztőség tagjai, valamint

prof. dr. Ábrahám György, dr. Barna István, prof. dr. Balla József,
prof. dr. Császár Albert, prof. dr. Czuriga István,
dr. Farkas Katalin, prof. dr. Jermendy György, dr. Kárpáti István,
dr. Kulcsár Imre, dr. Ladányi Erzsébet, dr. Mátyus János,
dr. Mucsi István, dr. Pados Gyula, prof. dr. Paulin Ferenc,
dr. Páll Dénes, dr. Pécsvárady Zsolt, prof. dr. Préda István,
dr. Rempert Ádám, prof. dr. Rosivall László,
prof. dr. Sonkodi Sándor, prof. dr. Szabó András, dr. Szegedi János,
prof. dr. Székács Béla, dr. Tamás Ferenc, dr. Tislér András,
prof. dr. Tulassay Tivadar, prof. dr. Túri Sándor, dr. Vályi Péter,
prof. dr. Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

prof. dr. Fernando Carrera (Lisszabon), prof. dr. Detlev Ganten (Berlin),
prof. dr. Gavril Hercz (Toronto), prof. dr. Stevo Julius (Ann Arbor),
prof. dr. László Kovács (Bratislava), prof. dr. Giuseppe Mancina (Milano),
prof. dr. Luis Martins (Lisszabon), prof. dr. John Reid (Glasgow),
prof. dr. Louis M. Ruilope (Madrid),
prof. dr. Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Tartalomjegyzék/Contents

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY/REVIEW ARTICLE

Újdonságok a terhességi hypertonia kezelésében	258
Novelties in treatment of hypertension in pregnancy	
<i>Alföldi Sándor</i>	

SZAKMAPOLITIKA

Az egészségügytől az „egészség-ügy”-ön át a „teljesség-ügy”-ig	262
<i>Vályi Péter</i>	

TUDTA ÖN?

Hirtelen halál kockázati score (pontrendszer) hypertóniás betegek részére	270
<i>Kékes Ede</i>	

EGÉSZSÉGES ÉLET

Stratégiák a krónikus vesebetegek fizikai edzésének fokozására.	
Miért érdemes a vesebetegnek is „edzeni”?	273
<i>Apor Péter</i>	

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Köszvény, hyperuricaemia és a cardiovascularis kockázat – Az allopurinol hatásai	277
<i>Kékes Ede</i>	
A rilmenidin-terápia helye a fokozott szimpatikus tónus csökkentésében	285
<i>Finta Ervin, Kun Edit, Simonyi Gábor</i>	

ELMÉLETI ISMERETEK

Mi az allopurinol kedvező hatásának mélyebb értelmezése a xantinoxidáz (XO) és nikotinamid-denukleotid-hidriden (NADH) keresztül érvényesülő oxidatív stresszben?	283
<i>Kékes Ede</i>	

JELENTŐS HAZAI ÉS NEMZETKÖZI TANULMÁNYOK

A vizelelnátrium- és -káliumkiválasztás összefüggése a mortalitással és a cardiovascularis eseményekkel a PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) vizsgálat alapján	290
<i>Várallyay Zoltán</i>	

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló a MANET 2017. évi nagygyűléséről	295
--	-----

AZ ORVOSTUDOMÁNY TÖRTÉNETE

Richard Bright, a híres angol nefrológus utazásai Béctől Pécsig	298
---	-----

REFERÁTUMOK	294
-------------	-----

Tisztelt Olvasóink!

Ez évi utolsó számunkban beszámolunk a Magyar Nephrologiai Társaság XXXIV. Nagygyűléséről, ahol a társaság tiszteletbeli tagjává választották dr. Markus Kettelert, a Korányi Sándor-díjat pedig prof. dr. Iványi Béla kapta. A szakmai programról részletes beszámolót olvashatnak Haris Ágnes tollából, aki a nagygyűlés titkára volt.

Újságunk évi „teljesítményét” értékelve kedvező és kedvezőtlen jelenségekről számolhatunk be. Kedvező, hogy újságunk rovatait folyamatosan fel tudtuk tölteni megfelelő szintű tartalommal; sikert jelent a *Háziorvosi képzés, továbbképzés* rovat kedvező fogadtatása és az *Egészséges élet* rovatunk magas olvasottsága, továbbá nyitottunk az egészségpolitika irányában is. Amit viszont kedvezőtlennek tartunk, hogy még mindig csak egy lapszámmal előre tudunk tervezni, valamint kevés az eredeti közlemény, szinte alig van esetismertetés és hiányoznak a kísérletes, illetve elméleti munkák bemutatása is.

Ebben a lapszámunkban fontos összefoglalót olvashatnak *Alföldi Sándortól*, aki a terhességi hypertonia növekedési tendenciája mellett a kezelésben kialakult paradigmaváltozásról ír. Török Eszter emlékelőadásában *Vályi Péter* – a tőle megszokott szellemességgel – a mai egészségügyi rendszer átforgalmazásának szükségességéről beszél. Véleménye szerint a mai egészségügyi ellátórendszer elsősorban betegségközpontú, javaslata egy olyan egészségügyi modell kialakítása, amely figyelembe veszi az ember egészét, azaz egészségi állapota mellett a fizikai, a társadalmi és a gazdasági környezeti tényezők hatását is. A *Tudta Ön?* rovatban *Kékes Ede* bemutatja az idén elkészített – a hypertoniás betegekre vonatkozó – hirtelen halál kockázati pontrendszer a HYSUD-t (HYpertonia Sudden Death). Az *Egészséges élet* rovatban *Apor Péter* a krónikus vesebetegek fizikai állapotának javítására sorol fel edzési módszereket és jelzi azok hasznosságát. A *Háziorvosi képzés, továbbképzés* keretében két összefoglalót olvashatunk: *Kékes* egyrészt a hyperuricaemia független cardiovascularis kockázati tényező szerepét hangsúlyozza, és egyúttal jelzi, hogy az allopurinolkezelés – az előírt indikációkon túl – alkalmazása bizonyos betegségekben az alapbetegség terápiájában kiegészítő kezelésként is szóba kerül. Ehhez szorosan csatlakozik egy rövid elméleti ismertető, mely a xantin-oxidáz káros hatásának mechanizmusát és az allopurinol támadáspontjait prezentálja. *Finta* és munkatársai bemutatják, hogy az imidazolin I₁-receptor-agonista rilmenidin sokrétűen (centrális és perifériás mechanizmusokon keresztül) gátolja a túlzott szimpatikus idegrendszeri aktivitást és mérsékli annak káros hatásait. *Várallyay Zoltán* a PURE vizsgálat egyik fontos eredményéről számol be, melyben igazolták, hogy a halálozás, illetve CV események legkisebb kockázata 3–6 g/nap becsült nátriumbevitel mellett van. Az *Orvostudomány történetében Nagy* és munkatársai Richard Bright, a híres nefrológus (a Bright-kór felfedezője) európai, magyarországi és pécsi utazásairól és a magyar orvosi társadalomra gyakorolt hatásairól számolnak be. Most is találkozunk Vályi érdekes referátumaival.

Végezetül a szerkesztőség nevében minden olvasónknak kellemes karácsonyi ünnepeket és sikerekben gazdag új évet kívánok!

prof. dr. Kékes Ede

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Újdonságok a terhességi hypertonia kezelésében

ALFÖLDI Sándor

ÖSSZEFOGLALÁS A magas vérnyomás az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb kóros állapot terhességben, továbbá gyakorisága emelkedő tendenciát mutat. Az újabb vizsgálatok alapján az enyhe (140–159/90–109 Hgmm közötti) krónikus terhességi hypertonia esetén a gyógyszeres antihipertenzív kezelés megkezdése nem indokolt, kivéve, ha szubklinikus szervkárosodások, vagy szövődmények állnak fenn, mivel a tenzió jelentős csökkentése esetén a hypertoniás terhességben egyébként is gyakran rossz vérkeringésű placenta és ezáltal a magzat véráramlása tovább romlik. Ezzel szemben praeclampsziás hypertoniában javasolják a korai vérnyomáscsökkentő terápia megkezdését $>140/90$ Hgmm-es vérnyomásértékeknél az anyai cerebrovasculáris események megelőzése céljából.

Kulcsszavak: terhességi hypertonia, praeclampszia, gestatiós hypertonia, krónikus terhességi hypertonia, terápiás célértékek

Novelties in treatment of hypertension in pregnancy

Alföldi S, MD

SUMMARY Hypertensive disorders represent the most common and dangerous medical disorder in pregnancy. Furthermore, its prevalence is rising. According the recent studies the initiation of antihypertensive treatment should be withheld in mild chronic hypertension (140-159/90-109 mmHg) in pregnancy, excepting associated subclinical hypertensive organ damage or hypertensive complications because of risk of compromising uteroplacental perfusion and fetal circulation. In preeclampsia, however, early antihypertensive treatment is necessary for the prevention of maternal cerebrovascular events.

Keywords: hypertension in pregnancy, preeclampsia, gestational hypertension, chronic hypertension, blood pressure targets

Szent Imre Oktatókórház,
Anyagcsere Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Alföldi Sándor,
Szent Imre Oktatókórház,
Anyagcsere Központ,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(6):258-60.

A magas vérnyomás az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb kóros állapot a terhesség alatt. A várandós nők között a hypertonia közel 10%-ban fordul elő, továbbá a terhességi hypertonia gyakorisága emelkedő tendenciát mutat (1). Ebben feltehetően szerepet játszik a terhes nők magasabb életkora, az obesitas, a többes terhességek növekvő száma, valamint az a tény, hogy egyre több hypertoniában, vesebetegségben, autoimmun betegségben, diabetes mellitusban szenvedő nő vállal terhességet (2).

A várandósság alatt jelentkező magas vérnyomáshoz életveszélyes szövődmények társulhatnak, melyek egyaránt veszélyeztetik az anyát és a magzatot. A hypertonia korai felismerése, megfelelő kezelése, ellenőrzése súlyos szövődmények megelőzését teszi lehetővé.

A terhesség alatti antihipertenzív terápia speciális vonatkozásai

A placenta vérkeringését a szisztémás vérnyomás tartja fenn. Ha a tenzió csökken, akkor a hypertoniás terhességben egyébként is gyakran rossz vérkeringésű placenta véráramlása tovább romlik, mely a magzat hypoxiás állapotához vezethet.

Számos sajátos szempont figyelembevételére miatt az antihipertenzív terápia ismertetése előtt célszerű röviden áttekinteni a terhesség alatti magas vérnyomás definíciójának, diagnosztikájának a terhességi hypertoniák különböző formáival kapcsolatos jelenlegi ajánlásokat.

Kórformák, klasszifikáció

A terhességi hypertonia számos kórformát foglal magába, amelyek közül a legfontosabb a *praeclampsia*, amely unikális hypertoniás kórforma és kizárólag a terhesség kapcsán fordul elő. Kialakulhat de novo és ráakódhat a terhességet megelőzően már fennálló krónikus hypertoniára is. Az egyéb terhességi hypertoniának, a krónikus és a gestatiós hypertoniának rendszerint benignusabb a kórlefordulása.

A *praeclampsia* a terhességre specifikus kórforma, ami hypertoniával ($\geq 140/90$ Hgmm) és általában proteinúriával (300 mg/nap) jár együtt, a terhességek 3-4%-ában fordul elő. Kockázati tényezői a primiparitás, korábbi *praeclampsia*, obesitas, ikerterhesség, diabetes és a krónikus vesebetegség. Magzati szövődmenyei a koraszülés, a növekedési retardatio és a fokozott mortalitási kockázat. Súlyos hypertonia esetén az anyai cardiovascularis és renalis betegségek kockázatát is fokozza.

Az amerikai National High Blood Pressure Educational Program (NHBPEP) definíciója szerint a *praeclampsia* a terhesség 20. hete után kezdődik és a szülés után három hónappal megszűnik (3). A *krónikus terhességi hypertonia* ($\geq 140/90$ Hgmm) jelen van már a terhességet megelőzően és a szülést követően is perzisztál. A *gestatiós hypertonia* ($\geq 140/90$ Hgmm) a terhesség során, de a 20. terhességi hetet megelőzően lép fel, és a szülést követően három hónapon belül ugyancsak megszűnik.

A *praeclampsia*hoz társuló súlyos szövődmenyek nem feltétlenül járnak kifejezett vérnyomás-emelkedéssel. Mérsékelt fokú magas vérnyomás esetén is előfordulhat agyvérzés, *eclampsia*, HELLP-szindróma (hemolízis, emelkedett májenzimek, alacsony thrombocytaszám), tüdőoedema, veseelégtelenség, coagulopathia, valamint a placenta leválása. A leggyakoribb magzati szövődmeny a koraszülés és a növekedési retardáció.

Küszöbértékek, célértékek a terhességi hypertonia kezelésénél

Az NHBPEP szerint a terhességi hypertonia enyhe, ha $140-159/90-109$ Hgmm közötti értékekkel jár és súlyos, ha a vérnyomás $\geq 160/110$ Hgmm (3).

Egy metaanalízis alapján az enyhe krónikus hypertonia ($140-169/90-109$ Hgmm) esetén alkalmazott antihipertenzív kezelés közel 50%-kal csökkentette a súlyos hypertonia kialakulását, viszont nem csökkentette a ráakódásos *praeclampsia* kockázatát, a perinatalis mortalitást, a koraszülés és a magzati növekedési rendellenesség gyakoriságát (4).

Az American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ajánlása szerint az enyhe *krónikus terhességi hypertonia* esetén a gyógyszeres antihipertenzív kezelés nem indokolt, kivéve ha célszervkárosodások, vagy szövődmenyek (balkamra-hypertrophia, proteinuria vagy krónikus vesebetegség) állnak fenn (5). *Praeclampsia*ban a $<150/100$ Hgmm vérnyomás esetén az antihipertenzív

kezelés megkezdése nem indokolt, ugyanis az enyhe terhességi hypertonia gyógyszeres kezelése esetén nincs anyai előny, de magzati növekedési elmaradás előfordulhat (6). Ugyanakkor az újabb vizsgálatok azt találták, súlyos *praeclampsia* vagy *eclampsia* esetén a cerebrovascularis események kockázata 150 Hgmm feletti szisztolés vérnyomásértékek esetén megnő (7). Olyan krónikus terhességi hypertoniásoknál, akik gyógyszeres kezelésben részesülnek, a terápiás céltartomány az ajánlások szerint $120-160/80-105$ Hgmm.

Meg kell említeni azonban, hogy az Európai Hypertonia és Kardiológus Társaság (ESH/ESC) 2013-as ajánlása ennél némiképp szigorúbb. Eszerint megfontolandó a gyógyszeres terápia minden terhes nőnél tartósan $>150/95$ Hgmm-es vérnyomás esetén (8). Bizonyítékok hiánya ellenére javasolják a korai vérnyomáscsökkentő terápia megkezdését $>140/90$ Hgmm-es vérnyomásértékeknél *praeclampsia*s hypertoniában (proteinúriával vagy a nélkül), valamint korábban jelen lévő hypertonia esetén *praeclampsia*s hypertonia ráakadásánál, vagy tünetmentes szervkárosodással járó hypertonia esetén, vagy szövődmenyes hypertoniában a terhesség bármely időszakában (8).

A terhességi hypertonia gyógyszeres kezelése

A Mayo Klinika Nefrológiai és Hypertonia Divíziója legújabb összefoglalója (9), illetve a nem sokkal korábbi hazai összefoglaló (10) szerint az alábbi gyógyszerek ajánlottak terhességi hypertoniában:

A *metildopa* továbbra is a legmegbízhatóbb antihipertenzív szernek számít a magzati biztonságosság szempontjából. Adható laktáció esetén is. Dózisfüggő anyai mellékhatásai a fáradékonyság, az alvászavar és a depresszió. Dózistól független a májfunkciós zavart (5%) és az immunológiai eltéréseket (ritkán Coombs-pozitív haemolyticus anaemia) előidéző mellékhatások. Depressziós anamnézis esetén adása kerülendő.

A kalciumcsatorna-blokkolók közül a *tartós hatású nifedipin* és *verapamil* egyre gyakrabban alkalmazott másodvonalszerek a terhességi hypertonia kezelésében. A magzatra nézve biztonságosnak tűnnek. Az *eclampsia* kezelésében ma széles körben alkalmazott magnézium-szulfáttal interakcióba lépve a kalciumantagonisták súlyos hipotenziót idézhetnek elő. Előnyük, hogy adhatók laktáció esetében is. A *rövid hatású per os (de nem sublingualis) nifedipin* a súlyos, akut terhességi hypertonia esetén elsővonalszer. Sublingualis alkalmazása esetén anyai hipotenziót és magzati distressz kialakulását írták le (11).

Ugyancsak adható másodvonalszer az α_1 -adrenerg-blokkoló *prazosin*, amelyik különösen terapiarezisztens hypertonia, vagy társuló krónikus vesebetegség esetén kedvező. Mellékhatásai között az orthostaticus hipotenzio és a tachycardia említendő.

A *tiazid diuretikumok* adása terhességi hypertoniában ellentmondásos. Krónikus terhességi hypertoniában azok-

nál, akiknél a terhesség előtt beállították, folytatható, mivel ilyenkor nincs kedvezőtlen hatásuk. Praeclampsia esetén azonban leállítandók, mivel tovább ronthatják az ilyenkor fennálló hypovolaemiás állapotot és stimulálják a renin-angiotenzin rendszert (RAS). Szoptatás idején nem ajánlottak, mert csökkenthetik a laktációt. A *spironolacton* kontraindikált terhességben a potenciális antiandrogén hatása miatt.

A RAS blokkolói (ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, direkt renininhibitorok) ugyancsak kontraindikáltak terhességben foetotoxicus hatásaik miatt.

Az α - β blokkoló *labetalol* széles körben alkalmazott, elsővonalbeli szer, ami az egyéb β -blokkolóktól eltérően nem okoz magzati növekedési retardációt és placenta-hypotrophiát. Elsősorban parenteralisan ajánlott a súlyos, akut hypertoniás kórformákban, ahol a parenteralis *hydralazinnal* ekvivalens hatékonyságát és annál jobb tolerabilitását igazolták. Mellékhatásai a bronchoconstrictio, fáradékonyság, alvászavarok.

A parenteralis *hydralazin* lehetséges mellékhatásai miatt a súlyos, akut terhességi hypertoniában másodvonalbeli gyógyszerként ajánlott. Ugyancsak biztonságos magzati szempontból, nem teratogén. Mellékhatásai közül a fejfájás, kipirulás, palpitáció emelhető ki, ritkán thrombocytopénia, piridoxinra reagáló polyneuropathia és drog indukálta SLE is előfordulhat, főként tartós per os adása esetén. Szoptatás esetén is adható.

A parenteralis *nitroprussid-natrium* infúzió az életveszélyesen súlyos terhességi hypertoniás emergenciák gyógyszerere. Mellékhatásai közül a cyanid és thiocyanat toxicitás, valamint a cardiogen syncope emelhető ki.

A thrombocytagátló kis dózisú *acetilszalicilsav* 59 tanulmány 37 560 betegben végzett metaanalízise szerint (12) mintegy 17%-kal csökkenti a praecclampsia, 14%-kal a neonatalis mortalitást, 8%-kal a koraszülés kockázatát. Az ESH/ESC ajánlása szerint (8) praecclampsia nagy kockázata esetén (korábbi praecclampsia, krónikus vesebetegség, autoimmun betegségek, 1-es és 2-es típusú diabetes, krónikus hypertonia), vagy több mint egy rizikófaktor (40 év, primiparitás, terhességi intervallum >10 év, BMI >35 kg/m², ikerterhesség, familiáris praecclampsia) a 12. héttől a gyermek megszületéséig indokolt az adása, amennyiben a gastrointestinalis vérzés kockázata kicsi.

Az elmúlt évtizedben egyre több a későbbi életkorban kialakult, a túlsúlyos és obes, valamint az in vitro fertilizációval megtermékenyült és ezáltal több cardiovascularis kockázati tényezőjű (diabeteses vagy vesebeteg) terhes anya, akiknél a hypertonia komoly anyai cardiovascularis kockázati tényező. Ezért paradigmaváltás tanúi vagyunk, amely szerint a peripartum periódusban indokolt az antihipertenzív kezelés mielőbbi megkezdése $\geq 150/100$ Hgmm krónikus hypertonia esetén szoros magzati és anyai monitorozás mellett az anyai és magzati szövődmények prevenciója céljából.

IRODALOM

1. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, et al. Secular trend in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008;21:525-6.
2. Moodley J. Potentially increasing rates of hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy – be prepared! *Cardiovasc J Afr* 2011;22:330-4.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
4. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art.No: CD002252. DOI:10.1002/14651858 CD002252.pub2. (Meta-analysis).
5. American College of Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
6. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstetrics and Gynecol* 2001;98(suppl1):177-85.
7. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstetrics and Gynecol* 2005;105(2):246-54.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.
9. Brown CM, Garovic VD. Drug Treatment of hypertension in pregnancy drugs. 2014;74(3):283-96.
10. Rigó J, Paulin F, Alföldi S. Terhesség és hypertonia. In: Farsang Cs, Alföldi S, Kiss I. A hypertonia és a kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Budapest: Medintel Kiadó; 2013.
11. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1046-56.
12. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007;(2):CD004659.

SZAKMAPOLITIKA

Az egészségügytől az „egészség-ügy”-ön át a „teljesség-ügy”-ig¹

VÁLYI Péter

ÖSSZEFOGLALÁS A mai egészségügyi ellátórendszer elsősorban betegségek központú. Egyre inkább egy olyan egészségügyi modellt kell kialakítani, amelyik figyelembe veszi az embert, az egészségét, az egészségi állapotát, annak a mindennapi élet teendőire, a társadalmi feladatok ellátására gyakorolt hatását, a fizikai, a társadalmi és a gazdasági környezeti tényezők és a személyes tulajdonságok befolyásoló hatását, azaz az ember egészét, az „egész”-ségét, és amelyik egyidejűleg része egy, a fizikai, a társadalmi, gazdasági és politikai tényezőkre is tekintettel levő, de az embert a középpontba helyező „teljesség-ügy” rendszernek.

Kulcsszavak: egészség, egészségi állapot, egészségkárosodás, egészségmodell, emberközpontú rendszer

From healthcare accross health affair to „whole-ness” affair

Vályi P, MD

SUMMARY The present healthcare system is mainly disease-centered. There is an increased need in a health model, that considers the human being, his or her health, health status, their effects on every day life activities, on filling of his or her social tasks, takes into account the influential role of physical, social, economical factors and personal characteristics as well. A such of kind health model should be developed, that considers the whole human being, the completeness of his or her health affairs, and simultaneously is a part of a „whole-ness” affair-, human-centered system, taking into account physical, social, economical and political factors at the same time.

Keywords: health, health status, health impairment, health model, human-centered system

VALYTERÁPIA Egészségügyi és Szolgáltató Bt., Győr
Érgondnok Szakorvosi Rendelő, Sopron

Levelezési cím:

Dr. Vályi Péter,
VALYTERÁPIA Egészségügyi és Szolgáltató Bt., Győr
9012 Győr, Forráskút u. 25.
E-mail: tabage@kabelnet.hu

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(6):262-9.

Nagy megtiszteltetés számomra, hogy idén a *dr. Török Eszter* professzor asszonyról elnevezett emlékéremet a Magyar Hypertonia Társaság Vezetősége személyemnek ítélte oda.

A professzor asszonyról közvetett és közvetlen emlékeim vannak. Első tanítómesterem, *Policzer Miklós* tanár úr az azóta megszűntetett budapesti Balassa János Kórházban („Vas utcai Kórház”), amelyik a pajzsmirigybetegségben szenvedő páciensek egyik országos ellátási központja volt, minden pénteken konzíliumot tartott az általunk szakmai szempontból problémás és a más intézetből küldött járóbeteg számára. Főorvos úr, aki szakmailag rendkívül igényes, betegközpontú orvos volt, ritkán szólt elismerőleg a más kórházakban végzett betegellátásról. Amikor Török professzor asszony küldött beteget, főorvos úr mindig felhívta a figyelmünket: „figyeljete oda az Eszter által küldött betegre, mert az mindig megfelelően kivizsgált, de szakmai kihívást jelentő páciens”. Ez nem volt véletlen, hiszen akkor

még létezett az akkori Országos Kardiológiai Intézetnek a belgyógyászati osztálya, amit Török Eszter vezetett. A személyes tapasztalatom, hogy a kardiológia szakvizsgámkor a professzor asszony a vizsgabizottság tagja volt. Számomra a szakvizsga élmény volt, mert a vizsgabizottság másik két tagjával (*Kékes Ede* és *Naszlady Attila* professzor urak) együtt a kardiológiai betegségek belgyógyászati vonatkozásaira, az összefüggésekre is kíváncsiak voltak. Ez azóta egyre ritkább, hiszen ma már belgyógyászati alapvizsga nélkül is lehet szakképesítést szerezni kardiológiából.

Naszlady professzor úrnál töltöttem a szakvizsga előtti gyakorlatot, a professzor úrtól leshettem el az összefüggésekben, a rendszerekben gondolkodás alapjait.

Kékes professzor úrtól – akivel rövid ideig személyesen is együtt dolgozhattam – sokat tanultam az egészségügyi informatikáról, az adatfeldolgozásról. A mai napig csodálom munkabírást, naprakészségét, mélyen tiszteltem emberségét.

¹ A Magyar Hypertonia Társaság 2017. évi XXV. Jubileumi Továbbképző Kongresszusán a Török Eszter-emlékérem átadása alkalmából 2017. szeptember 28-án tartott előadás alapján

Melyek a jelenlegi egészségügyi ellátás korlátjai?

Az egészségügy jelenleg még gyakran „betegségügy”, amelyik az egyes betegségek diagnosztikájával, gyógyításával, rehabilitációjával foglalkozik. Sokszor figyelmen kívül hagyják vagy a szükségesnél kevesebb figyelmet fordítanak arra, hogy az emberről, az egészségről, az egészségi állapotáról, annak károsodásáról, következményeiről van szó. Gyakori, hogy az orvost elsősorban a „kór” érdekli, márpedig a beteg a „kár”-tól, az egészségi állapota változásának a mindennapi életre, a társadalmi szerepvállalásra gyakorolt kedvezőtlen hatásától szenved. Ennek a fő oka az, hogy az orvostudományban még ma is a medikális szemlélet az uralkodó, elfelejtkezve arról, hogy az ember nemcsak biológiai lény, akiben a betegség anatómiai és funkcionális változásokat okoz, de az egészségi állapotának a változása kihat az egyén fizikai, pszichés teljesítményére és társadalmi kapcsolatrendszerére is. A leegyszerűsítő szemlélet helyett a biopszichoszociális szempontokat figyelembe vevő és alapul szolgáló széles körű összefüggésekre is tekintettel levő orvoslásnak kell egyre inkább előtérbe kerülnie. Nem véletlen, hogy olyan új irányzatok jelennek meg, mint az integratív, a transzlációs, a hálózati viszonyokat vizsgáló vagy az evolúciós medicina. Arra is szükség van, hogy a klinikai orvoslásba az újabb élettani és kórélettani ismeretek, összefüggésrendszerek is teret kapjanak.

Az orvostudomány fejlődésének köszönhetően a fertőző betegségek túlnyomó része megelőzhető vagy meggyógyítható, vagy krónikus betegségbe megy át (például az AIDS), a korábban halálos kimenetelű balesetek vagy sérülések vagy mérgezések alanyai felgyógyulnak vagy kisebb/nagyobb mértékű maradandó károsodással életben maradnak, a korábban gyakran halált okozó cardiovascularis katasztrófát (például szívinfarktus, szélütés stb.) is túlélnek az emberek vagy az akut esemény (az egyre fejlődő megelőzésnek köszönhetően) nem is lép fel, az onkológiai betegségek egy része gyógyíthatóvá vagy elhúzódóbb lefolyásúvá vált. Ma a lakosság egészségi állapotának a mutatóit, a várható élettartamot, az egészségben, illetve betegségben eltöltött életek számát, az életminőséget, a tartós és jelentős fokú egészségkárosodást, annak a következményeit, a betegségteher és egészségügyi ráfordítások jelentős részét a fejlett egészségüggyel rendelkező országokban a krónikus, nem fertőző betegségek, elsősorban a cardiovascularis, az onkológiai, a krónikus légzőszervi, a degeneratív mozgásszervi és neurológiai betegségek, a 2-es típusú diabetes mellitus, az adipositas és szövődmenyei, a mentális betegségek befolyásolják alapvetően. Ezek a szegénységnek, a társadalmi és gazdasági lemaradásnak is a fő okai, de következményei is. Nem véletlen, hogy 2011-ben az ENSZ Közgyűlésének is témája volt a krónikus nemfertőző betegségek jelentősége, ami után az Egészségügyi Világszervezet kiadta a 2013–2020 közötti akciótervét (1). A képet még bonyolultabbá teszik az életkorral kapcsolatos elváltozások, de a krónikus betegségek a korai öregedésnek is fontos tényezői.

A krónikus betegségben szenvedő páciensek ellátásának a jelenlegi rendszerében:

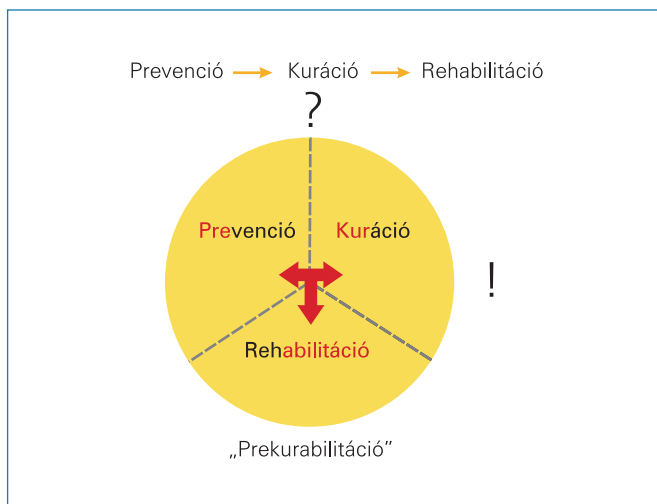
- számos szakorvos mond véleményt, ajánl, tanácsol vagy végez beavatkozást (életmódi, gyógyszeres, invazív stb.) az adott betegnél (a gyakori társbetegségek miatt is);
- a szakorvosok közötti együttműködés minimális vagy formális (gyakran nem is kíváncsiak egymás véleményére);
- a szakorvosok és a beteg háziorvosa, illetve a beteg közötti információmegosztás minimális vagy korlátozott mértékű;
- a fentiek miatt:
 - a beteg egészségügyi ellátása fragmentált, nem összehangolt, nem alkot egységes rendszert;
 - a beavatkozások korlátozott eredményűek vagy sikertelenek;
 - a beteg követése, gondozása szétszabdalt, korlátozott értékű;
 - a betegellátás költséghatékonysága rossz (2).

A jelenlegi egészségügyi rendszer követő jellegű, a már megtörtént események következményeire reagál, azokat igyekszik elhárítani vagy lassítani. A megelőzési, a gyógyítási és a rehabilitációs tevékenység ma még gyakran elkülönül, nem összehangoltan, egységes és egyidejű rendszerként működik (3, 4). Jelenleg még nem uralkodó az a törekvés, hogy előre lássuk és a páciensnek el is magyarázzuk, hogy milyen lépések következnek, milyenek a kilátások. A rendszer résztvevői közötti partnerség is gyakran hiányzik.

A ma uralkodó „bizonyítékokon alapuló orvoslás” alapját a nagyszámú személyt, beteget bevonó epidemiológiai és klinikai vizsgálatok jelentik, amelyek azonban a gyakran célzott kérdések megválaszolása miatt számos olyan páciens zárnak ki a tanulmányokból, akik viszont a mindennapi klinikai gyakorlatot jelentik. A vizsgálati eredmények statisztikai feldolgozási eredményei az „átlagot” mutatják, amelyeket figyelembe véve fogalmazzák meg az egyes klinikai irányelveket (5).

Mit kell megváltoztatni?

Az egészségügyi ellátórendszerben alapvető szemléletváltásra van szükség, amelyik a középpontba az egyes emberek (beleértve az egészségügyi ellátást nyújtó és az ellátást igénybe vevő személyeket is) és a teljes lakosságnak az egészségét, jóllétét, az ezeket befolyásoló tényezőket, azok kölcsönhatásait helyezi, komplex összefüggésekben vizsgálja a krónikus betegségek kialakulására hajlamosító és kockázatot jelentő tényezőket, a betegséget megelőző állapotokat, a már kialakulóban lévő betegségeket igyekszik minél korábban felfedezni, visszafordítani, azaz az eseményeket nem követi, hanem előre látja, amely a megelőzésnek is az alapja. A klinikai irányelveket nem dogmaszerűen, hanem személyre szólóan, az egyes betegek, emberek egyéni sajátosságait, az életútjukat, az egészségi állapotuk változásait, azoknak a mindennapokra gyakorolt hatását, a szűkebb és a tágabb körülményeiket is figyelem-



1. ábra. Az elkülönülő megelőzés, gyógyítás és rehabilitáció helyett egyre inkább a tevékenységek egységének, egyidejűségének, a prekurabilitációnak kell érvényesülnie

be véve kell alkalmaznunk. Az irányelveket az egyes egészségügyi ellátási szintekhez is adaptálni kellene. Bár didaktikai szempontból el lehet különíteni a megelőzést (ezen belül az elsődleges, a másodlagos és a harmadlagos prevenciót), a gyógyítási tevékenységet és a rehabilitációt, az adott ember szempontjából ezek egységet képeznek, az egyes tevékenységeket egyidejűleg, rendszerszerűen kell végezni.

Új vagy korszerűsített fogalmakra van szükség

A biopszichoszociális szemléletet előtérbe helyezve az ember speciális felépítésű és működésű (beleértve a lelki, mentális működést is) biológiai lény, aki meghatározott természetes és saját maga teremtette fizikai, valamint gazdasági, társadalmi körülmények között céltudatos értékteremtő tevékenységet folytat önmaga kiteljesedése és a társadalom egészének a jólléte, boldogulása érdekében. Következésképpen, az ember teljességét, valódi „egész”-ségét a biológiai sajátosságainak, a speciális képességeinek, a környezethez való viszonyának az egysége biztosítja (3, 4).

Az egészség korábbi, még ma is gyakran használt, az Egészségügyi Világszervezet által kihirdetett fogalmát is meg kell újítani. E szerint az egészség a teljes fizikai, lelki és szociális jóllét állapota, nemcsak a betegség vagy a fogyatékoság hiánya (6). Az egészség dinamikus fogalom, amit leghelyesebben az egyén funkcióképességének, értékteremtő képességének a szemszögéből közelíthetünk meg. Az egészség pozitív fogalom, amelyik a hangsúlyt az adott személy teljesítőképességének, személyes tulajdonságainak, a fizikai és a társadalmi környezetnek az egyensúlyára helyezi. Az Egészségügyi Világszervezet Ottawai Deklarációját is figyelembe véve az egészség

olyan állapot, amelyre nem csak a betegségtől és a korai halál kockázatától mentesség a jellemző, hanem az emberi szervezet anatómiai és funkcionális épsége, a teljesítményre való képesség, a személyes értékek, a családi, a munka- és a társadalmi feladatok ellátásának, a fizikai, biológiai és a társadalmi hatásokkal megküzdésnek a képessége, a jóllét érzése is (3, 4, 7).

Az egyes emberek testi, lelki épsége, céltudatos értékteremtő képessége, jólléte egy tőke, a társadalmi, a gazdasági fejlődésnek, az egész társadalom jóllétének az alapja, ami azonban csak akkor bontakozhat ki és maradhat az, ha a megóvott természeti és a közösen megteremtett gazdasági és társadalmi értékeket az egyes emberek és a társadalom egészének a további fejlődésére, fejlesztésére visszaforgatjuk, hogy az egy magasabb szintű, folyamatosan fejlődő értékteremtésnek legyen a forrása (3, 4).

A prevención belül csak didaktikailag érdemes elkülöníteni az elsődleges (a betegséghez vezető folyamat kialakulásának a megelőzése), a másodlagos (a tünetmentes elváltozásokból a panaszokat és tüneteket okozó betegség kialakulásának a megelőzése) és a harmadlagos (a már kialakult betegség progressziójának és a szövődmények megelőzése) formát. Meg kell honosítani a „prekurabilitáció” fogalmát, ami a *prevenció*, a gyógyítás (*kuráció*) és a *rehabilitáció* egységét és egyidejűségét jelenti (8) (1. ábra). A betegségfolyamat aktivitását jelző markerek, a diagnosztikai módszerek, a gyógyítási tevékenység fejlődésével egyre inkább komplex módon, hálózati rendszerekben, horizontális és vertikális összefüggésekben, biológiai rendszerszemlélettel kell közelíteni a krónikus, nem fertőző betegségekhez, azok társulásához, egymást is befolyásoló hatásához. A korszerű kezelési módok nem csak a gyógyítás, hanem a prevenció, a rehabilitáció megkönnyítését is lehetővé teszik részben ugyanannak, részben a gyakran társuló betegségek esetében. Példaként említhető a magas vérnyomás kezelése, ami egyrészt a célszervek károsodásának a megelőzését, a már kialakult célszervkárosodás progressziójának a prevencióját is jelenti, de egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek a diabetes kialakulását is késleltethetik, annak a szervi szövődményeit is kedvezően befolyásolhatják. Az időben elkezdett életmód-változtatás, a korszerű rehabilitáció a megelőzésre, a gyógyulási hajlamra, az egészségi állapotra is jótékony hatású.

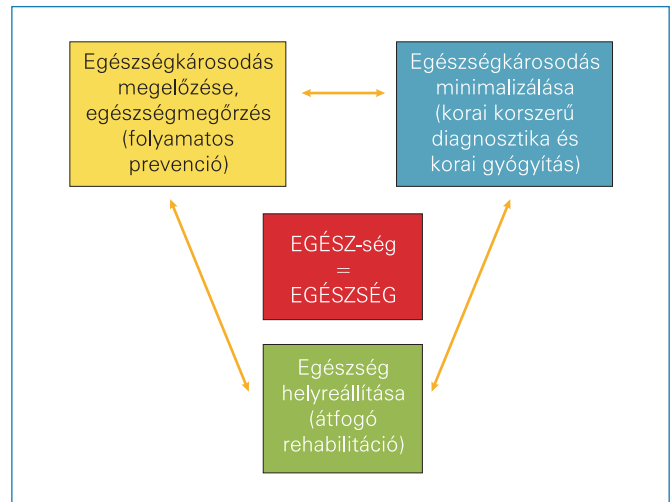
A megvalósítás lehetőségei

Rendszeresen fel kell mérnünk, hogy a prekurabilitációs tevékenység eredményeként mennyire változik a beteg állapota, milyen mértékben sikerül a betegséget kontrollálnunk, illetve, hogy az egyén hogyan, milyen mértékben reagál a komplex, egymásra épülő tevékenységekre.

A jelenlegi lehetőségeink korlátozottsága miatt ma még csak bizonyos betegségek esetében vagyunk képesek megállapítani azoknak az aktivitását, illetve, amikor „aktív” betegséget állapítunk meg, az gyakran már egy több éves folyamatnak a következménye.

Sokkal gyakoribb, hogy a betegség súlyossága, az általa okozott anatómiai és/vagy funkcionális károsodás, az egészségi állapot megváltozása, a mindennapi életvitel, a tevékenység korlátozottsága, a társadalmi feladatok ellátásának az akadályozottsága miatt jelentkezik a beteg ember. Ilyenkor azt is meg kell határoznunk, hogy az egészségkárosodás milyen mértékű, tartamú, azt hogyan befolyásolják a külső (a természetes és az ember teremtette fizikai, társadalmi és gazdasági) tényezők és az emberi tulajdonságok (gyógyulni akarás, egészségértés, iskolázottság stb.), azok segítők vagy akadályozók-e, befolyásolják-e az önállóságot és az önellátási képességeit, szükség van-e segítségre, támogatásra (4, 9, 10).

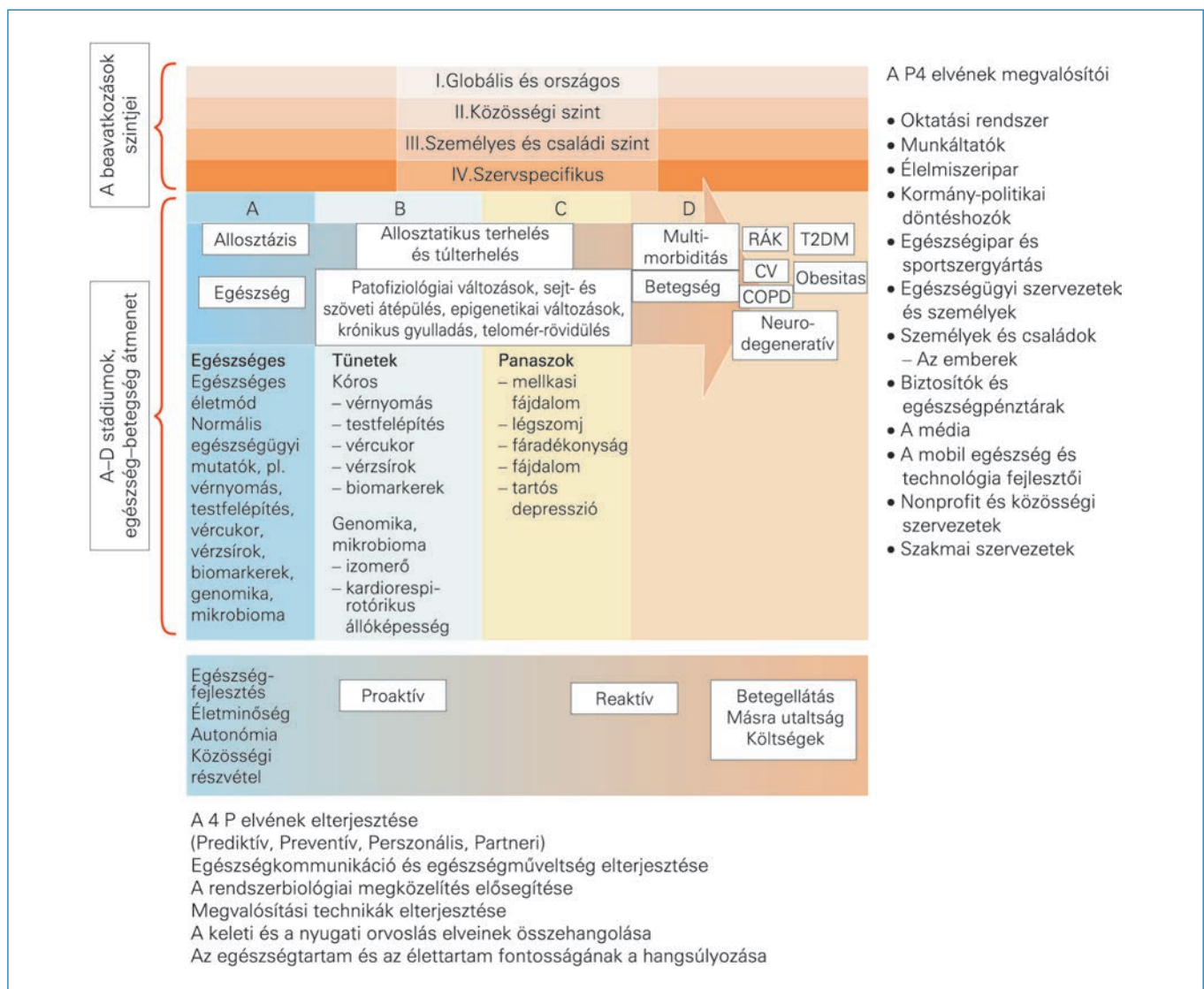
A ma még prevenciónak nevezett tevékenységnek egyre inkább az egészségmegőrzésre, az egészségkárosodás megelőzésére, a korai és korszerű diagnosztikának és gyógyításnak az egészségkárosodás és következményeinek a minimalizálására, az átfogó rehabilitációnak a minél teljesebb mértékű egészséghelyreállításra kell irányulnia (2. ábra). Így lesz a mai egészség-



2. ábra. Az ember „egész”-ségének az összetevői

ügyből az egyes emberek „egész”-ségének az ügye, az „egész”-séget befolyásoló fizikai, társadalmi, gazdasági tényezők kedvezőbbé alakításával „teljesség”-ügy, ami

3. ábra. A prediktív, preventív, perszonalizált és partneri (4P) orvoslás



1. táblázat. A jelenlegi, az eseményeket „követő” és az eseményeket előre látó, megelőző, aktívan beavatkozó orvoslás összehasonlítása

A követő orvostudománytól a proaktív medicináig

Követő orvostudomány	Proaktív 4P orvostudomány
Követő	Proaktív és prevenciós
A tünetek befolyásolása	A tünetmentes szakban a biomarkerek figyelemmel kísérése
Az adott betegség ellátása	Egészséggondozás egész életen át
Kevés, diagnosztikai és prognosztikai szempontból korlátozott jelentőségű adat figyelembevétele	Nagyszámú, nagy diagnosztikai és prognosztikai értékű adat figyelembevétele
Szervspecifikus	Rendszerbiológiai szemléletű
Betegségcentrikus	Személyre szabott, a szükségleteket, az egyéni igényeket és biológiai sajátosságokat figyelembe vevő
Tünetorientált kezelés	A betegség mechanizmusát figyelembe vevő kezelés/beavatkozás
Tekintélyelvű	Az egyén és az ellátó személyzet csoportot alkot

az egyes emberek közösségének az átfogó rendszerét, a nép „egész”-ségének az ügyét, valódi népegészségügyet is jelent.

A „4P” egészségügyi ellátórendszer

Az emberközpontú egészségügyi ellátórendszernek fokozatosan át kell alakulnia. A nemzetközi irodalomban egyre szélesebb körben fejtik ki a „4P Health”-t, a 4P-t megvalósító egészségügyi ellátórendszer fontosságát, dolgozzák ki az új rendszer alapjait. A 4P a *prevenciót*, az előrevetítést, a megvalósítandó céloknak és azokhoz vezető útnak a bemutatását (*predikció*), az egyéni tulajdonságokat, sajátosságokat figyelembe vevő személyre szabottságot (*perszonalizáltság*), valamint az érintett személyek (ellátásban részt vevő és ellátott személyek), a megvalósításban érdekelt felek részvételét, *partnerségét* („participation”) jelenti (11–13) (3. ábra).

A rendszer központi eleme az egészségi állapot változása az egészségtől a multimorbiditásig. Az egészség a teljes jóllétet, az optimális egészségi állapotot jelenti, aminek a feltétele az *allosztázis*. A mindennapi fiziológiai, patofiziológiai ismereteinknek a középpontjában jelenleg még a szervezetnek a *homeosztázis* megőrzésére való törekvése áll, azaz az egyensúlyi állapot biztosítása. Ez egy folyamatos, rendkívül sokrétű, részben az effektor szervek, szervrendszerek szintjén zajló, részben a központi szabályozás és a „periféria” közötti visszacsatolási mechanizmusokra épülő, a „referenciaértékek” visszaállítására irányuló szerveződést tételez fel. Nem véletlen, hogy a jelenlegi orvoslás során még elsősorban a laboratóriumi leletek, a képal-

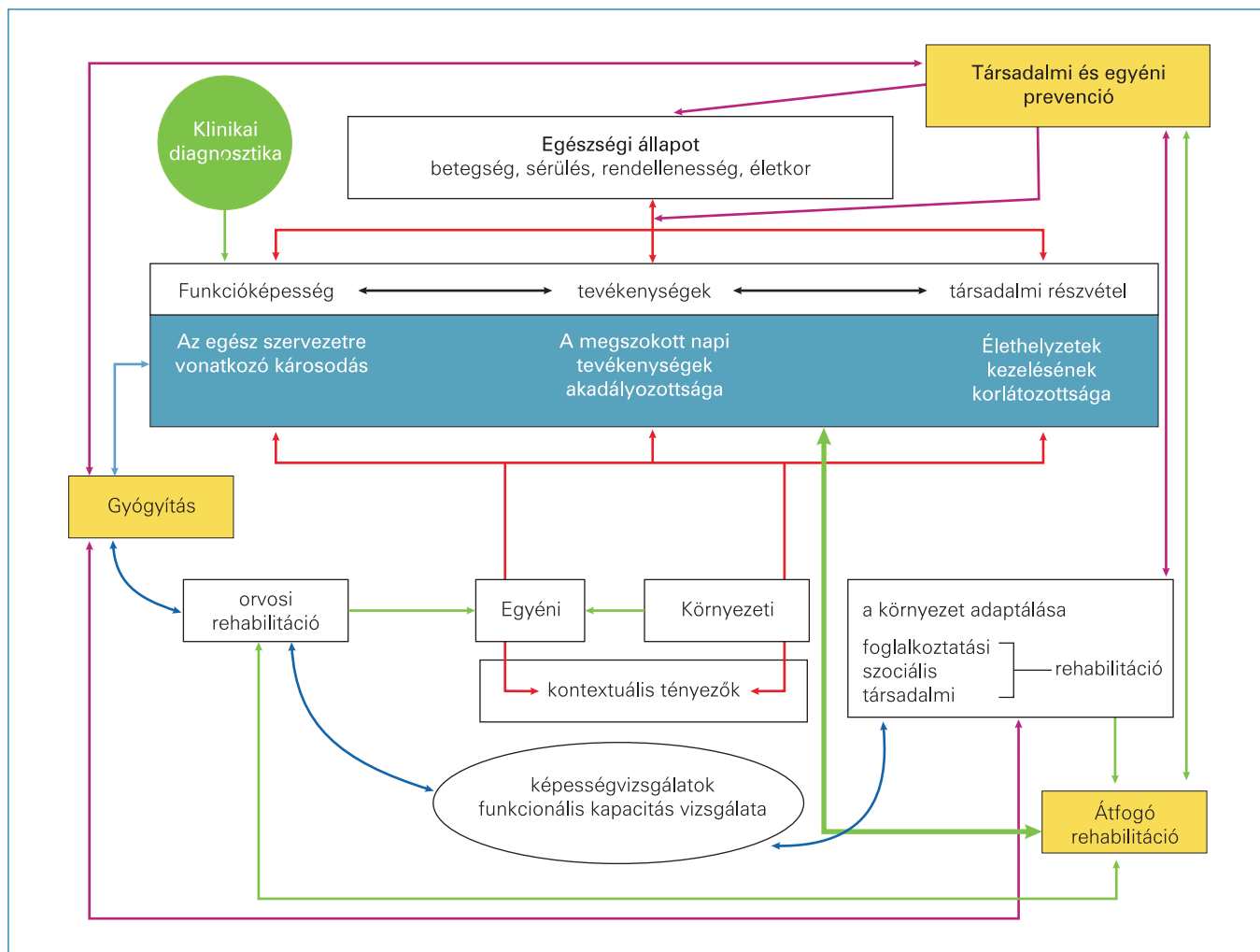
kotó vizsgálatok eredményeinek a „normális értékektől” eltérését elemezzük, nem vagy még kevésbé figyelve arra, hogy az eltérések hátterében milyen mechanizmusok, összefüggések zajlanak. Az allosztázis egy rendszerszintű, a szervezet aktuális vagy várható igényeit figyelembe vevő, a folyamatos változáshoz alkalmazkodó, a szervezet és a környezet kölcsönhatását figyelő, a korábbi tapasztalatokra is tekintettel levő állapotot jelent. Az allosztázis a prediktív adaptációnak, az „egyensúlyi állapotot a folyamatos változásokkal” biztosító szabályozási rendszernek a modellje, amelyben az agy szabályozó tevékenysége, az effektor szervekkel történő folyamatos együttműködése játszik központi szerepet. Az allosztázis modellje kiegészíti, a folyamatosan változó feltételekhez illeszti a homeosztázis modelljét (14, 15).

Az allosztázis modelljében a szervezet folyamatosan alkalmazkodik az aktuális vagy a várható tevékenységhez, szorosan illesztve a szervezet erőforrásait. A változó igények folyamatos stresszt, terhelést jelentenek, amelyek lehetnek pozitívak, elősegítve az alkalmazkodást, ismételt behatások esetén a már „bejáratott”, kész mechanizmusokkal történő adaptációt, és lehetnek negatívak, a szervezet aktuális erőforrásait meghaladó vagy folyamatos fennállás esetén kedvezőtlen irányú alkalmazkodást kiváltók. A kedvezőtlen irányú alkalmazkodás kezdetben tünetmentes anatómiai és funkcionális eltérésekben nyilvánul meg, majd hosszú évek alatt már panaszokat és tüneteket okozó betegség(ek) jelentkeznek, amelyek gyakran egymással társulnak, multimorbiditást okozva (13).

Az egészség állapotát jelenleg még az egészséges életmóddal, különböző egészségi mutatókkal jellemezzük. A tudomány fejlődésével egyre inkább az várható, hogy az egészséget és annak változását a jelenleginél sokkal több anatómiai és működésbeli indikátorral, az öröklött tulajdonságokról, az epigenetikai, a molekuláris, a sejt- és magasabb szintű összefüggésekről is felvilágosítást adó, egyre inkább az adott egyénről speciális információt nyújtó, a nagyszámú eredményt rendszerezve, a jövőre vonatkozó útmutatásokkal is szolgáló adatokkal lehet jellemezni (16).

Hangsúlyozni kell, hogy az egészségtől a multimorbiditás felé vezető út nem egyirányú! Az életmód-változtatás, a kedvezőtlen behatások kerülése, befolyásolása, a szükséges gyógyszerek szedése már ma is lehetőséget ad az optimális egészségi állapothoz visszatérésre. A folyamatok kialakulását, aktivitását, az előrehaladást befolyásoló tényezők jobb, mélyebb, az egyes személyek sajátosságait is figyelembe vevő megismerése pedig még inkább lehetővé fogja azt tenni.

Az egészség és annak a változása határozza meg a beavatkozási szinteket. Az egyes emberek és a lakosság egészségének a megőrzését az általános érvényű és országos szintű intézkedések segítik elő. Az itthoni szabályozások is jó példával szolgálnak: a dohányzás tiltása vagy korlátozása, a sófogyasztás csökkentése, az élelmiszerek transzsav-tartalmának az előírása. Fontos a fizikai környezeti tényezőkre vonatkozó előírások betartása és betartatása. Az egészség megőrzésében, az allosztatikus terhelés és túlterhelés csökkentésében jelentős szerepe lehet a mun-

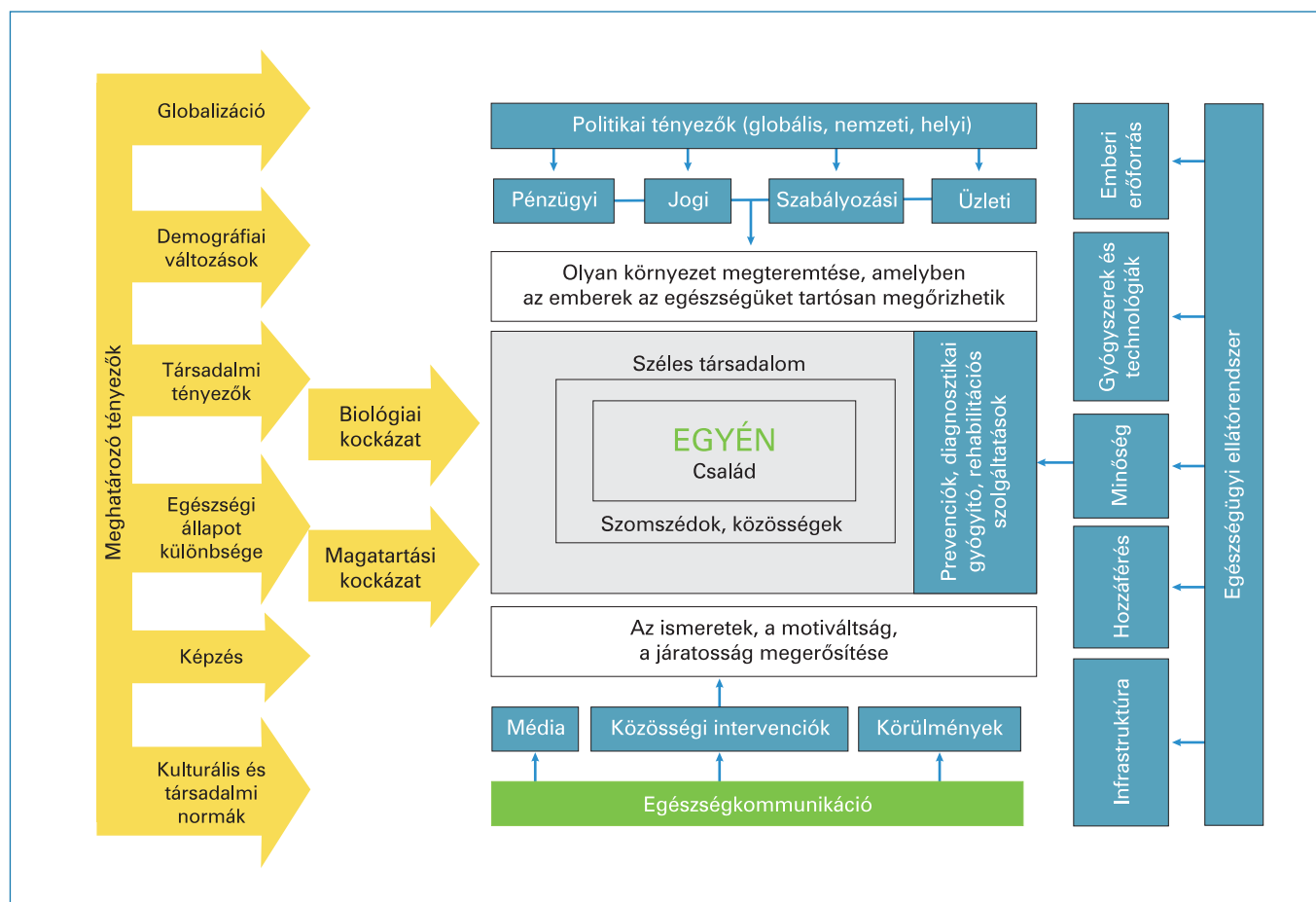


4. ábra. Az ember „egész”-ségét a középpontba helyező ellátórendszer

kahelyi és a mindennapi élettel járó kedvezőtlen hatások mérséklésének, illetve ellensúlyozásának: a szabadidős fizikai tevékenység, a cardiorespiratoricus fittség állapotának a javítása, a kikapcsolódást elősegítő szellemi tevékenység, a megfelelő mennyiségű és minőségű pihenés és alvás biztosítása, az egészséges, a tápanyagokban gazdag, de kis energiasűrűségű ételek fogyasztása. Ki kell emelni, hogy ezek az életviteli javaslatok nem csak az adott egyénre, de az epigenetikai hatások révén a következő nemzedékekre is kedvező hatásúak. A lakosság és az egyén egészségi állapotát, a betegséget megelőző állapotokat az egyénre szabott, az életkorát, a kockázati tényezőket figyelembe vevő szűrővizsgálatokkal lehet felkutatni. Magyarországon az egyénre szabott szűrővizsgálatok rendjét jogszabály határozza meg (17). Ezt nem vagy csak részben hajtják végre, aminek szerepe lehet abban, hogy a lakosság egészségi állapotát csak részben ismerjük, nem tudunk célzott beavatkozásokat végezni, jelentősen nagyobb az elkerülhető betegségek és a halálesetek száma, mint ami a társadalmi-gazdasági fejlettségünk alapján elvárható lenne, és bár nő az élettartam, az egészségben eltöltött életevek száma nem vagy alig változik (18). Fontos lenne a korábban összeállított nemzeti programok (A szív- és érrendszeri betegségek megelőzésének és gyógyításának nemzeti programja; „Közös kincsünk a

gyermek” Nemzeti Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Program; Nemzeti Rákellenes Program; Nemzeti Diabetes Program) aktualizálása és megvalósítása is. A személyes és a családi szint az egyes emberek és a kisközösségek fontosságát és felelősségét jelenti az egészségük megőrzésében, az egészségi állapotuk javításában, a betegséget megelőző állapotok időben történő felfedezésében, a szűrővizsgálatokon történő részvételben, a betegség minél korábbi szakaszának a megállapításában, betegség esetén a gyógyításban való aktív részvételben. Amikor a betegség már nyilvánvalóvá válik, az úgynevezett szervspecifikus beavatkozások lesznek a fontosak, amelyeknek a célja az adott betegség okozta szervi elváltozások súlyosságának a csökkentése, a szövődmények elhárítása, minimalizálása (13).

A „4P” rendszer minden eleme egyaránt fontos és egyenrangú. A megvalósítás teszi lehetővé, hogy a mai, az eseményeket követő orvoslásból, egy előrejelző, tervező, a befolyásoló körülmények sokrétűségét figyelembe vevő, az eseményeket megelőző, a személyes tulajdonságokra tekintettel levő, az egészségügyben dolgozó és az egészségügyi ellátásért forduló embereket, a rendszer megvalósításában és működtetésében érdekelt valamennyi felet aktívan bevonó, partneri viszonyra épülő medicina alakuljon ki (1. táblázat).



5. ábra. A „teljesség”-ügy tényezői

Az ember „egész”-ségét figyelembe vevő „egész”-ség-ügyi modell

Az embernek, mint az egészségügyi ellátás alanyának, az egészség korszerű fogalmának a korábban leírt definíciója, a prekurabilitációnak az elve feltételezik hogy az „egész embert” figyelembe veszik, az egészségügyi ellátórendszer rendszerelemei egy egységes rendszert alkotnak (4, 9, 10, 19) (4. ábra). Ez a modell feltételezi a „4P” modellnek a megvalósulását is.

A „teljesség”-ügyi modell

Az „egész”-ség-ügyi modell csak akkor valósulhat meg, csak akkor lehet valóban emberközpontú, ha annak a fizikai, társadalmi, gazdasági és politikai környezeti feltételei is megvannak és azokkal teljes egységben, összhangban működhet. Nem létezhet a „teljesség”-ügyi modell politi-

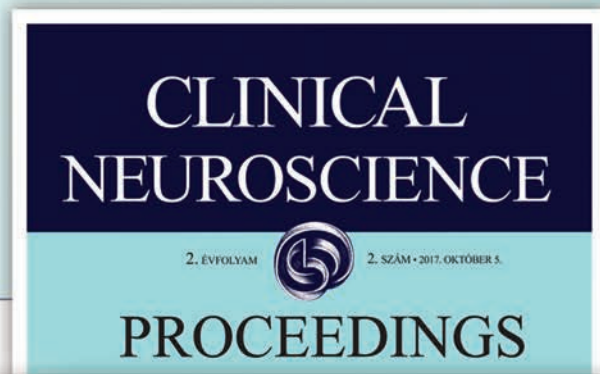
kai akarat, megfelelő jogszabályi környezet, az egészségműveltséget megalapozó és fenntartó oktatási rendszer, egészségkommunikációs rendszer, az egészségügyi ellátás során esélyegyenlőségre törekedő és azt megvalósító, az egyén és a közvetlen környezete sajátosságait figyelembe vevő, de az egyes embereket, a kisebb és a nagyobb közösségeiket aktivizáló, a felelősségükre is építő rendszer nélkül (5. ábra).

Összefoglalva a fentieket, a mai, elsősorban betegségközpontú egészségügyből fokozatosan az ember teljességét, a 4P elvét megvalósító, az egészségi állapotnak a változását, a betegség okozta egészségkárosodást, annak a mindennapi feladatok ellátását korlátozó, a társadalmi részvételt akadályozó hatását, a környezeti tényezőket és a személyes tulajdonságokat is figyelembe vevő „egész”-ség modellt kell kialakítanunk, amelyik része egy, a fizikai, a társadalmi, gazdasági és politikai tényezőkre is tekintettel levő, de az embert a középpontba helyező „teljesség-ügyi” rendszernek.

IRODALOM

1. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization 2013.
2. Auerbach AD, Kripalani S, Vasilevskis EE, et al. Preventability and causes of readmissions in a National Cohort of general medicine patients. JAMA Intern Med 2016;17(4):484-93. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7863
3. Vályi P. Az egészségközpontú szemlélet fontossága a magas vérnyomásban szenvedő beteg ellátásában. Hypertonia és Nephrologia 2012;16(5):207-12.
4. Vályi P. „Betegségügy”, „egészségügy” vagy „egész-ség-ügy” a mindennapi orvosi gyakorlatban? LAM 2015;25(11-12):537-42.

5. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Medicine* 2011;3:43. <https://doi.org/10.1186/gm259>
6. WHO Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June 1946, and entered into force on 7 April 1948.
7. Ottawa Declaration on Health Promotion. www.who.int.
8. Vályi P. A prekurabilitáció (prevenció, kuráció, rehabilitáció), a megelőzés, a gyógyítás és a rehabilitáció egységének és egyidejűségének fontossága a magas vérnyomásban szenvedő betegek ellátásában. *Magyar Belorvosi Archivum* 2012;65(2):82-7.
9. International classification of functioning, disability and health: ICF. World Health Organization 2001
10. How to use the ICF. A Practical Manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO; October 2013.
11. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Medical Journal* 2013;4(2):e0012. doi:10.5041/RMMJ.10112
12. Vogt H, Hofmann B, Getz L. The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Med Health Care and Philos* 2016;19(2):307-23. DOI 10.1007/s11019-016-9683-8
13. Sagner M, McNeil A, Puska P. The P4 Health Spectrum – A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2017;59(5):506-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2016.08.002>
14. Sterling P. Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics. In: Schulkin J, editor. *Allostasis*. pp. 17-64. Cambridge MA: MIT Press; 2004.
15. Sterling P. Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiology & Behavior* 2012;106(1):5-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.004>
16. Capobianco E. Systems and precision medicine approaches to diabetes heterogeneity: a Big Data perspective. *Clin Trans Med* 2016;6:23. DOI 10.1186/s40169-017-0155-4
17. 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról. www.njt.hu
18. Magyar Egészségügyi Rendszer Teljesítményértékelési Jelentése 2013-15. Állami Egészségügyi Ellátó Központ 2017. <https://mertek.aek.hu>
19. Juhász F (szerk.). Irányelvek a funkcióképesség, a fogyatékos és a megváltozott munkaképesség véleményezéséhez. Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium-Országos Egészségbiztosítási Pénztár. Budapest, 2004.
20. Arena R, Guazzi M, Lianov L, et al. Healthy Lifestyle Interventions to Combat Noncommunicable Diseases - A Novel Nonhierarchical Connectivity Model for Key Stakeholders: A Policy Statement From the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Eur Heart J* 2015;36(31):2097-109. DOI:10.1093/eurheartj/ehv207



Stroke-irányelvgyűjtemény

- Az akut ischaemiás stroke diagnosztikájáról és kezeléséről
- A nem traumás intracerebrális vérzések diagnosztikájáról és kezeléséről
- Az akut ischaemiás stroke/TIA szekunder prevenciójáról
- A stroke-betegek táplálásterápiájáról
- Az optimális betegkiválasztást támogató képalkotó diagnosztika alapelvei akut ischaemiás stroke-ban

Aki kimarad, lemarad.
Stroke-irányelvgyűjtemény
 Szerezze be betegei megbízható ellátásáért!

Megjelent és a készlet erejéig még elérhető a Stroke-irányelvgyűjtemény. Ha nem jutott még hozzá, rendelje meg most a kiadótól nyomtatott formában: terjesztes@lam.hu. A kiadvány ingyenes, csak postai díját számítjuk fel.



Az irányelvgyűjtemény digitális verziója a www.eLitMed.hu-n az alábbi kódon érhető el:



2. táblázat. A HYSUD kockázati pontok értéke az öt éves hirtelen halál kockázatának százalékában

Össz-pont	Öt év HH-kockázat (%)	Össz-pont	Öt év HH-kockázat (%)	Össz-pont	Öt év HH-kockázat (%)
-4	0,02	32	0,39	68	6,12
-3	0,03	33	0,42	69	6,60
-2	0,03	34	0,46	70	7,11
-1	0,03	35	0,49	71	7,66
0	0,03	36	0,53	72	8,25
1	0,04	37	0,58	73	8,88
2	0,04	38	0,62	74	9,56
3	0,04	39	0,67	75	10,28
4	0,05	40	0,72	76	11,06
5	0,05	41	0,78	77	11,89
6	0,05	42	0,85	78	12,79
7	0,06	43	0,91	79	13,74
8	0,06	44	0,99	80	14,76
9	0,07	45	1,06	81	15,84
10	0,07	46	1,15	82	17,00
11	0,08	47	1,24	83	18,23
12	0,08	48	1,34	84	19,54
13	0,09	49	1,45	85	20,93
14	0,10	50	1,56	86	22,41
15	0,11	51	1,69	87	23,98
16	0,11	52	1,82	88	25,63
17	0,12	53	1,96	89	27,38
18	0,13	54	2,12	90	29,22
19	0,14	55	2,29	91	31,16
20	0,16	56	2,47	92	33,19
21	0,17	57	2,67	93	35,32
22	0,18	58	2,88	94	37,54
23	0,20	59	3,10	95	39,86
24	0,21	60	3,35	96	42,26
25	0,23	61	3,61	97	44,75
26	0,25	62	3,90	98	47,32
27	0,27	63	4,20	99	49,96
28	0,29	64	4,53	100	52,67
29	0,31	65	4,89		
30	0,34	66	5,27		
31	0,36	67	5,68		

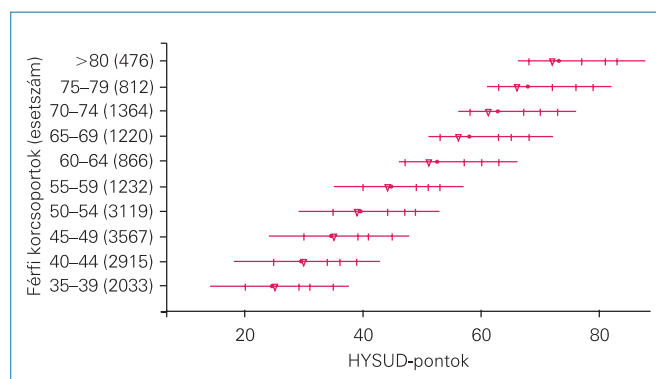
SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program (15); STOP: Swedish Trial in Old Patients (16), SYSTEUR: Systolic Hypertension in Europe (17).

Összesen 8044 nő és 17 604 férfi adatait elemezték. Az átlagosan 5,16 éves után követési periódusban 345 HH-t (1,35%) észleltek. A hirtelen halál rizikófaktorait Cox arányos proporcionális kockázati modellel elemezték az egyes vizsgálatok függvényében. A modellt pontrendszerre transzformálták egy speciális integrált rendszer segítségével. Egyváltozós és több változós modellben végezték a kockázati tényezők értékét. Végül a több változós modell

3. táblázat. A pontrendszerben szereplő kockázati tényezők kockázati arányai (hazard ratio) és szignifikanciaértékük

Jellemzők	Kockázati arány (95% CI)	p-érték
Kor	1,37 (1,23–1,53)	<0,001
Férfi	2,06 (1,40–3,03)	<0,001
10 Hgmm + SBP	1,14(1,04–1,25)	0,006
Dohányzás	1,81 (1,31–2,51)	<0,001
Előző MI	1,71 (1,02–2,85)	0,041
Diabetes	1,65 (1,02–2,67)	0,04
1 mmol/l + összkoleszterin	1,17(1,04–1,33)	<0,01

SBP: szisztolés vérnyomás, MI: myocardialis infarktus

**1. ábra.** A pontértékek férfiakkal a kor függvényében

alapján az alábbi rizikófaktorok kerültek a kialakított pontrendszerbe: kor, nem, dohányzás, szisztolés nyomás, teljes szérumkoleszterin, 2-es típusú diabetes, myocardialis infarktus az előzményben. Így jött létre a sudden death risk score, speciálisan a hypertóniás betegek számára, melyet HYSUD pontrendszernek neveztek el. Az elemzés után a pontrendszert validációs eljárásnak is alávetették.

Bemutatom az 1. táblázatban a HYSUD pontrendszer felhasználási módját.

Az értékelési táblázat (2. táblázat) mutatja be, hogy a pontrendszer alapján hány százalék a valószínűsége annak, hogy adott esetben öt éven belül hirtelen halál következik be.

Bemutadjuk a többváltozós modell alapján a validálási eljárásban az egyes – a pontrendszerben szereplő – kockázati tényezők valódi értékét (3. táblázat).

Ezen rizikófaktorok prognosztikai értékei jól ismertek más tanulmányok alapján is a CV halálozás – beleértve a HH-t is – tekintetében (18, 19). Egy 2015. évi metaanalízis alapján – 3 330 376 beteg – bizonyították kiemelten a diabetes kedvezőtlen szerepét a CV halálozásban és a HH vonatkozásában egyaránt (20).

Az 1. ábrán bemutatjuk az ellenőrző tesztelés során történt mérések eredményeit a férfiak vonatkozásában a kor függvényében (a pontok átlagértékei a 95% CI-vel).

A módszer rendkívül egyszerű. Tanácsoljuk alkalmazását az általános praxisban, különösen akkor, amikor először jelenik meg a rendelésen egy hypertóniás beteg.

IRODALOM

1. Byrne R, Constant O, Smyth Y, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J* 2008;29:1418-23.
2. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. Community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-75.
3. Deo R, Norby FL, Katz R, et al. Development and validation of a sudden cardiac death prediction model for the general population. *Circulation* 2016;134:806-16.
4. Jouven X, Bougouin W, Karam N, Marijon E. Epidemiology of sudden cardiac death: data from the Paris sudden death expertise center registry. *Rev Prat* 2015;65:916-8.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
6. Saadeh AM, and Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *Journal of Human Hypertension* 2001;15:677-80.
7. Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased Left Ventricular Mass as a Predictor of Sudden Cardiac Death: Is it Time to put it to the Test? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(1):212-7.
8. Atwater BD, Thompson VP, Vest RN, et al. Usefulness of the Duke sudden cardiac death risk score for predicting sudden cardiac death in patients with angiographic (>75% narrowing) coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1624-30.
9. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-S73.
10. Lea H-H, Subtila F, Cerou M, et al. A sudden death risk score specifically for hypertension: based on 25648 individual patient data from six randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2017;35:2178-84.
11. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001;323:75-81.
12. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1145-51.
13. Amery A, Birkenhäger W, Brucke P, Bulpitt C, Clément D, Deruytere M, et al. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1985;i:1349-54.
14. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
15. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) SHEP. *JAMA* 1991;265:3255-64.
16. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
17. Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt CJ, Clément D, De Leeuw P, Dollery CT, et al. Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization. *Aging (Milano)* 1991;3:287-302.
18. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
19. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012;125:620-37.
20. Hermans MP, Bouenizabila E, Amoussou-guenou DK, Ahn SA, Rousseau MF. Baseline diabetes as a way to predict CV outcomes in a lipid-modifying trial: a meta-analysis of 330 376 patients from 47 landmark studies. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:60.

TÁRSASÁGI HÍREK

A Magyar Hypertonia Társaság eseményei

- A Magyar Hypertonia Társaság és a Debreceni Centrum/Decentrum által szervezett Hypertonia Nap (Debrecen, 2018. január 27.)
- A Magyar Hypertonia Társaság és a Szegedi Centrum/Decentrum által szervezett Hypertonia Napok (Szeged, 2018. március 2–3.)
- 8. Korányi Sándor Hypertonia Nefrológia Nap (Budapest, 2018. április 7.)
- Licencevizsgálóhoz szükséges felkészítő tanfolyam és továbbképző előadássorozat (Budapest, 2018. május)
- ESH/MHT Nemzetközi Szimpózium (Budapest, 2018. május 26.)
- 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Barcelona, 2018. június 8–11., információ: www.esh2018.eu)
- MHT XXVI. Kongresszusa (Siófok, 2018. szeptember 20–22.)

EGÉSZSÉGES ÉLET

Stratégiák a krónikus vesebetegek fizikai edzésének fokozására. Miért érdemes a vesebetegnek is „edzeni”?

APOR Péter

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus vesebetegek a mérgezett sejtkörnyezet miatt kortársaiknál gyorsabban veszítik izomzatukat, erejüket, testi funkcionálisukat és ezzel arányosan romlanak az életkilátásaik. Fizikai edzéssel lassítható ez a folyamat és mérsékelhető a komorbiditások károsító hatása a vesebetegség minden stádiumában, a glomerularis filtráció veszélyeztetése nélkül. Ennek lehetőségeit és módszereit ismerteti a cikk.

Kulcsszavak: izomtömeg- és erővesztés krónikus vesebetegségben, a fizikailag aktív életmód előnyei, javasolt aktivitások

Strategies for increasing physical activity in chronic kidney insufficiency. Why to train in CKD?

Apor P, MD

SUMMARY Chronic kidney patients are prone to lose their muscles, strength, their physical functioning and parallel to this the life expectancies are diminish. Physical training is a natural way to delaying these devastating processes in every grade of the illness. Centre-based or home, ambulant or dialysis-bound forms of programs are published — some of that recent information are summarized in this paper.

Keywords: muscle mass and force loss in CKD (chronic kidney disease), advantages of a physically active lifestyle, recommended physical activity

Magyar Sporttudományi Egyetem;
Országos Testnevelési és
Sportegészségügyi Intézet

Levelezési cím:

Dr. Apor Péter,
Magyar Sporttudományi Egyetem;
Országos Testnevelési és
Sportegészségügyi Intézet, Budapest
E-mail: p.apor.md@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(6):273-5.

A krónikus vesebetegeket csökkent fizikai aktivitás jellemzi, amely a halálozás fő előrejelzője (1). A fizikai edzés növelheti az aktivitásukat, megelőzi az izomvesztést, klinikailag jótékony a halálozás csökkentésével is. A krónikus fehérjevesztés és csökkent bevitel hozzájárul a betegség progressziójához az uraemiás toxinok felszaporodása, a hipermetabolizmus, az acidózis, a krónikus gyulladás mellett. Ha ehhez komorbiditások is járulnak – diabetes, szívelégtelenség, magas vérnyomás, arteriosclerosis –, a helyzet tovább romlik. A fehérjeenergia hiánya (Protein-Energy Wasting) az izomtömeg- és erőmegfogyás, a sarcopenia fő oka, a következmények a mozgékonyabbá válás további csökkenése, csonttörések, életminőség-romlás, a halálozás növekvő esélye. Függetlenül a vesebetegség stádiumától, a fizikai funkcionális fenntartása evidens feladat, amit az útmutatók hangsúlyoznak is (Am J Kidney Dis 2005;45:S1-S153; ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription Medicine. 9th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health; 2013.).

Betegek dialízis nélkül

A terhelési kapacitás már a 2. stádiumban csökken, a 3–5-re már 50–80%-kal kisebb, mint az egészséges kontrollcél. Kiderült, hogy ilyen állapotban is kedvező az edzés, nem rontja a veseműködést, de javítja a cukor- és lipid-anyagcserét, csökkenti a gyulladást és az oxidatív stresszt, mérsékli a katabolizmust, növeli a csúcs-VO₂-t, a megszorított fehérjebevitel ellenére megőrződik az izomzat.

Betegek dialízisen

A terhelhetőség, az izomtömeg éppen úgy csökken, mint a COPD-ben, a szívelégtelenségben, arányosan a dialízis tartamával, amit azonban az edzés fékezik. A betegek harmada — leginkább az idősek és a nők — teljesen inaktív, és a mortalitásuk 1,6-szeres az aktívakéhoz képest. A felkarvastagság korrelál az öt éves halálozással. Heti 2-3, fél éves

edzés a VO_{2max} 50–80%-ával és emellett egyéb fizikai aktivitások éppen úgy növelik a fittséget, az izomtömeget, izomkapillarizációt, erőt, mint a nem vesebetegeken. A hemolízis alatt is lehet kerékpárt hajtani. A peritonealis dialízis alatt több idő maradhatna az edzésre — még kevés a tapasztalat erről. Az óvatosság arra int, hogy előzetes terheléses vizsgálattal mérjék fel a beteg reakcióját a terhelésre. Nem kívánt hatásokról nem esett közlés. A „szokásos” bicikli/futószalag cardiopulmonalis stressz tesztet javasolják, az erőmérésre azonban a csonttörés veszélye miatt nem az 1RM, hanem a 3RM mérését javasolják. Az edzés a VO_{2max} körülbelül felével, hetente 3–5 napon, 20–60 percen át történjék, emellett heti 2–3 alkalommal 10–15 ismétléses rezisztenciaedzést javasolnak. Az edzés és a dialízis között legalább 2–3 óra teljen el a folyadék- és elektrolit-egyensúly visszanyerése figyelembevételével. Alapos áttekintést olvashatunk *Carcellos* és munkatársai (2) cikkéből. A CKD-betegek halálozási aránya 15–20-szoros az egészségesekhez képest, magas egészségügyi kiadásokkal, rosszabb életminőséggel. Egy veseátültetésre 20–25, enyhébben károsodott veséjű CKD-s beteg esik.

A fizikai aktivitás egyike a kulcsbeavatkozásoknak. Negyvennégy aerob program 30–90 perc tartamban, 60–80%-os intenzitással történt, kilencben rezisztenciaedzést is végeztek, egy programban a combizmok elektromos ingerlésével növelték az erőt. Két tanulmányban az edzést összehasonlították a gyógyszeres kezeléssel. A VO_{2max} -t húsz program során mérték, 8–42%-os növekedést láttak átlag 20% körül. A lipidprofil általában nem változott. A Heart Rate Variability alacsony, kapcsolatban a vesebetegség-stádiumokkal, de az edzés kedvező irányba tolja ezt a mutatót is. A gyulladásos markerek közül a CRP-t mérték legtöbbször, ami csökken az edzés nyomán, függetlenül az edzésfajtatól. Az izomerő 18–28%-kal nő az edzéssel. A haskörfogat néhány milliméternyit csökken, a lábak vastagodnak az edzés következtében. Négy tanulmányban mérték a GFR-t, ami lassulva romlik az edzésben részt vevőkön. A pulzushullám-sebességben nem találtak nagy változást. A depresszió csökkent. Az 59-ből 45 tanulmányban a dialízis alatt történt az edzés, egyikben mind hemo-, mind peritonealis dialízis során. Ahol mérték, mind kedvezően alakult a VO_{2max} , az erő, az életminőség. A predialízis szakban végzett edzés csökkenti a gyulladásos jelek szintjét, javítja az életminőség-mutatókat, de a CKD progressziójában jelentős változást csak egy tanulmányban tapasztaltak. A transzplantáltak edzése akár 20%-kal növeli a VO_{2max} -ot. Ezek a következtetések egybehangzanak *Heirwa* és *Jacobsen* 2012–2014-es közléseivel, akik metaanalízise megerősíti, hogy a CKD-betegek edzése javítja a fittséget, a járásgyorsaságot, a neuromuscularis funkciókat, a cardiorespiratoricus működést, az életminőséget. Egyértelmű példákat hoztak arra, hogy a 2–4. stádiumban az edzés a GFR romlását is fékezi, hosszabb túléléshez járul hozzá, javítja az életminőséget. A CKD korai stádiumaiba hússzor annyian vannak, mint a végstádiumban — ezek számára lenne nagyon jelentős az edzésrehabilitáció.

Vázizom-diszfunkcióban gyakorlati tanács az edzés alkalmazása a fizikai romlás megakadályozására és kezelésére CKD-ben — erről írtak 2017-ben (3). Remek összefoglalással szolgáltak *Morishita* és munkatársai is (4) a 2016-os

év végéig megjelent közlemények alapján. A fizikai teljesítőképesség/funkció kapcsolatban van a halálozási aránnyal a CKD-betegeken és a dialízisre szorulókon. Javítva a fizikai funkciót javulhatnak az életkilátások. Szintén japán szerzők (5) mérték fel 316 nem beteg személyen, hogy az életvezetési szokások közül a rendszeres mérsékelt testmozgás hiánya, a csekély gyaloglási sebesség, késő esti vacsora, ágyban nassolás, a reggeli elmulasztása milyen hatással vannak a CKD fellépésére. A helytelen életvezetés — a testmozgás hiánya, késői vacsora, ágyban nassolás — akár 11-szeres esélyt jelent a megbetegedésre.

Az edzés hatása a CKD-s betegek egészségére a témája *Qiu* és munkatársai (6) angol és kínai irodalmi áttekintésének. A *vérnyomás csökkenését* emelik ki az ötven feletti korosztályban, az aerob kapacitás javulása mellett. A vesebetegek vérnyomása, artériás középnyomása és pulzusszáma a fizikai terhelés alatt meredekebben emelkedik, mint a nem betegeké. A nyugalmi flow mediálta dilatáció (FDM) alacsonyabb, de meredekebben emelkedik a terhelés alatt. Az aerob kapacitás kisebb. Ezek mögött az endothel-diszfunkció állhat (7).

A krónikus veseelégtelenség *kognitív zavarokkal* is jár, az agyi kisérbetegséggel és a fehérállomány integritásának megzavarásával összefüggésben, s ezzel romlik a független életvitel lehetősége, nő a morbiditás és a mortalitás. A fizikai aktivitás a törékenységi (frailty) kialakulása ellen dolgozik, csökkenti a szisztémás gyulladást, az érdiszfunkciót, javítja a szellemi tevékenységet (8).

A krónikus vesebeteg *fogékonyabb a fertőzésekre* és a cardiovascularis elhalálásra a hagyományos rizikófaktorok, a krónikus gyulladás, a zavart immunfunkciók miatt. A leicesteri kórházban tanulmány indul a krónikus vesebetegek és transzplantáltak vizsgálatára, ahol a klinikai mutatók mellett a fittségük, a terhelhetőség-vonatkozású élet-tani mutatóikat mérik (9).

Akut terhelés nem rontja a veseműködést a nem dializált betegeken, bármilyen stádiumban — ezt mérték fel *Santana* és munkatársai (10). Harmincperces közepes intenzitású aerob edzés hatása a fehérjeürítésre és a glomerularis filtrációra nem okozott romlást 90 percen át követve a szérumkreatinin-szintet — ami persze a stádiumoknak megfelelően egyre magasabb volt. Az edzés biztonságos a 3–4. stádiumban is. Groningenből *Zelle* és munkatársai (11) áttekintése rámutat, hogy *az izomvesztés, a fittség romlása, a fizikai aktivitás csökkenése a veseelégtelenség korai szakaszaiban már fennáll.* Az uraemia és az inaktivitás együtt vezet az izomzat elvesztéséhez. A rendszeres fizikai aktivitás nem csak az izomzat (erő, metabolikusan aktív szövet a zsír és cukor elégetésére), hanem a cardiorespiratoricus, metabolikus és kognitív funkciók őrzése szempontjából is helyettesíthetetlen. A vesebetegség korai stádiumában a 12 hetes otthoni fizikai tréning kedvező fizikai és mentális hatásait élvezhetik a betegek (12). Sok beteg nagyon törékeny (frail), alacsony cardiorespiratoricus fitsséggel bír mire veseátültetésre kerül — ezek pedig rontják a graft túlélését, az életesélyeket. A transzplantációt követő fizikoterápia nem elég sikeres, főleg a nagy kimaradás miatt. Ezért a műtét előtti edzésprogramok sikeresebbek *Cheng* és munkatársai (13) áttekintése szerint.

A *sarcopenia* a vesebetegek körében gyakoribb, mivel mind a regeneráció, mind a katabolizmus érintett az uraemiás milióban. A praeuraemiás szakban hogyan védekezhünk ellene, erre keresik a választ *Morthi* és munkatársai (14). *Harada* és munkatársai vizsgálatában (15) 322, átlagosan 72 éves CKD-beteg 28%-ban sarcopeniás [0,8 m/mp alatti járássebesség, 18, illetve 26 kg alatti markolóerő, 5,7, illetve 7 alatti skeletal muscle index (SMI) izomtömeg osztva a magasság négyzetével – mint a BMI]. A sarcopeniás CKD-sok között több a szívelégtelen. A nagyobb SMI-jű betegek több fehérjét fogyasztottak és nagyobb volt a maximális oxigénfelvételük – a rehabilitáció ezeket is javította, ahogyan a testi funkciókat, erőt, táplálkozást is (15). A vesebetegek izomvesztésének magyarázata az izomrostok autofágiája, amely a mitochondrium-diszfunkció miatt csökkent ATP-képződés következménye (16). A dialízisre még nem szoruló krónikus vesebetegek prognózisa az izomvesztéssel (is) arányos, de mi van e tekintetben a kövér sarcopeniásokkal (sarcopenic obesity)? Vesebetegség nélkül mindkét állapot nagyobb mortalitással jár (HR 1,44 és 1,64), de a vesebetegeken a sarcopeniás obesitas csak HR 1,21 eséllyel rosszabb prognózist ígér, mint a csak obesitas (17).

A dialízis órái is felhasználhatók fizikai aktivitás végzésére. A peritoneális dialízisben részt vevőket olykor elbátortalanítja a rezisztenciagyakorlatoktól, féltve őket hernia vagy sipoly keletkezésétől, ami azonban indokolatlan óvatosság (18). Mi is történik a dialízis közben végzett terhelés alatt a vér „tisztulásával” és a vérgázokkal? *Böhm* és munkatársai közleménye (18) erre ad választ. Harminc beteg a dialízis

közben 30 percen át biciklit hajtott a maximális pulzusszámuk 60-70%-ával („közepes”, „lendületes” intenzitásnak felelve meg). A szérumban csak a foszfor nőtt számottevően, a többi dializándó anyag nem. A sav-bázis mutatók nem változtak jelentősen. Az oxigén parciális nyomása és a szaturáció is nőtt a terhelés alatt. Az összes antioxidáns-kapacitás (lipid-peroxidáció) jelentősen csökkent (19). A dialízis napján eltér-e a betegek mozgása? Akcelerométert viselve a betegek harmada teljesítette a legalább heti 150 percnyi közepes-lendületes testmozgást. A hemodialízis napján 9,7%-kal több volt az ülőidő, 39%-kal kevesebb a közepes és 75%-kal a lendületes testmozgás ideje. Stratégiák kellenek az aktivitás fokozására (20).

10%-kal több testmozgás 9%-kal csökkenti a halálozást, ezért a *tanácsadás*, a biztatás nagyon fontos elem a jó betegellátásban. Az *alapellátásban* ezt kevésbé ismerik jól – szemben a diétás eligazítással –, ezért jó lenne, ha terhelésfiziológus segítene az orvosoknak és betegeknek.

Összefoglalás

A rendszeres, heti legalább 150 perc aerob és kétszer fél órás rezisztenciaterápiát – még inkább ennek kétszerese – minden kardiometabolikus betegség megelőzésére és gyógyítására jó hatásokkal és költséghatékonyan végzendő az egészség, a jó testi-lelki állapot megtartására. A napi betegellátásban sokkal nagyobb teret kellene kapnia a *preventív/rehabilitációs fizikai edzésnek*.

IRODALOM

- Morishita Y, Nagata D. Strategies to improve physical activity by exercise training in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015;8:19-24. doi: 10.2147/IJNRD.S65702.
- Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, et al. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clinical Kidney Journal* 2015;8(6):753-65. doi: 10.1111/ckj/sf099.
- Roshanravan B, Gamboa J, Wilund K. Exercise and CKD: Skeletal muscle dysfunction and practical application of exercise to prevent and treat physical impairments in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;69(6):837-52. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.051.
- Morishita S, Tsubaki A, Shirai N. Physical function was related to mortality in patients with chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial Int* 2017 Apr 18. doi: 10.1111/hdi.12564.
- Michisita R, Matsuda T, Kawakami S, et al. The association between changes in lifestyle behaviors and the incidence of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged men and women. *J Epidemiol* 2017 Apr 3. doi: 1.1016/j.je.2016.08.013.
- Qiu Z, Zheng K, Zhang H, et al. Physical exercise and patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:7191826. doi: 10.1155/2017/7191826.
- Downey RM, Liao P, Millson EC, et al. Endothelial dysfunction correlates with exaggerate exercise pressor response during whole body maximal exercise in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(5):F917-F24. doi: 10.1152/ajprenal.00603.2016.
- Bronas UG, Puzantian H, Hannan M. Cognitive impairment in chronic kidney disease: Vascular milieu and the potential therapeutic role of exercise. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2726369. doi: 10.1155/2017/2726369.
- Highton PJ, Neale J, Wilkinson TJ, et al. Physical activity, immune function and inflammation in kidney patients (the PINK study): a feasibility trial protocol. *BMJ Open* 2017;7(5):e01413. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014713.
- Santana DA, Poortmans JR, Dorea EL, et al. Acute exercise does not impair renal function in non-dialysis chronic kidney disease patients regardless of disease stage. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 May 17;doi:10.1152/ajprenal.00131.2017.
- Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(3):152-68. doi:10.1038/nrneph.2016.187.
- Tang Q, Yang B, Fan F, et al. Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial in China. *Int J Nutr Pract* 2017;23(2). doi: 10.1111/ijn.12519.
- Cheng XS, Myers JN, Chertow GM, et al. Prehabilitation for kidney transplant candidates: Is it time? *Clin Transplant* 2017 May 31. doi: 10.1111/ctr.13020.
- Morthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(3):219-28.
- Harada H, Kai H, Nijima H, et al. Effectiveness of cardiac rehabilitation for prevention and treatment of sarcopenia in patients with cardiovascular disease — a retrospective cross-sectional analysis. *J Nutr Health Aging* 2017;21(4):449-56. doi: 10.1007/s12603-016-0743-9.
- Su Z, Klein JD, Du J, et al. Chronic kidney disease induces autophagy leading to dysfunction of mitochondria in skeletal muscle. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(6):F1128-F1140. doi: 10.1152/ajprenal.00600.2016.
- Androga L, Sharma D, Amdur A, et al. Sarcopenia, obesity, and mortality in US adults with and without chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017;2(2):201-11. doi: 10.1016/j.ekir.2016.10.008.
- Thangarasa T, Imtiaz R, Hiremath S, Zimmerman D. Physical activity in patients treated with peritoneal dialysis: A protocol for a systematic review. *Can J Kidney Health Dis* 2017 Mar 5;4:2054358117695793. doi: 10.1177/és az előbbi számsor.
- Böhm J, Monteiro MB, Andrade FP, et al. Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2017 Apr 27. doi: 10.5935/0101-2800.20170022.
- da Costa Rose CS, Nishimoto DY, Freitas Jr IF, et al. Factors associated with levels of physical activity in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis: the role of dialysis versus non-dialysis day. *J Phys Act Health* 2017 May;17:1-17. doi:10.1123/jpah.2016-0715.

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Köszvény, hyperuricaemia és a cardiovascularis kockázat – Az allopurinol hatásai

KÉKES Ede

ÖSSZEFOGLALÁS A hyperuricaemia egyre nagyobb klinikai jelentőséggel rendelkezik a keletkezésének patomechanizmusából eredően és ma már számos cardiovascularis, metabolikus és renalis betegség esetében számolni kell jelenlétével és káros hatásaival. Jelenléte világjelenség és hazánkban a szűrővizsgálatok során az utóbbi években egyre nagyobb előfordulási arányokat észlelünk. Meggyőző bizonyítékok utalnak arra, hogy a magas húgysavérték cardiovascularis és vesebetegségekben önálló független kockázati tényező a CV halálozás és a klinikai események megjelenése vonatkozásában. Kísérletes és klinikai bizonyítékok jelzik, hogy a köszvényen túl minden magas húgysavszint esetében át kell gondolni a xantinoxidáz-bénító allopurinolkezelés elindítását. Újabban egyes kórformákban az alapbetegség (elsősorban időskori hypertonia, ischaemiás szívbetegség, krónikus szívelégtelenség, krónikus veseelégtelenség) terápiájában kiegészítő kezelésként is szóba kerül alkalmazása.

Kulcsszavak: húgysav, hyperuricaemia, allopurinol, CV kockázat, cardiovascularis betegségek

Gout, hyperuricaemia and cardiovascular risk – Effects of allopurinol

Kékes E, MD, PhD

SUMMARY Hyperuricemia has an increasing clinical relevance due to its pathomechanism and its presence and adverse effects on cardiovascular, metabolic and renal diseases today. Its presence is a world phenomenon and in our country, we have seen increasing incidence rates during the screening surveys in recent years. Convincing evidence suggests that the high uric acid values in cardiovascular and renal diseases is an independent risk factor for CV mortality and their clinical manifestations. Experimental and clinical evidences indicates that in addition to gout, all high uric acid levels should be considered to initiate the XO inhibitor allopurinol treatment. Recently, in some diseases, in the treatment of the underlying disease (especially elderly hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, chronic kidney failure) is also considered as an adjunct therapy.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, allopurinol, cardiovascular risk, cardiovascular diseases

Magyar Hypertonia Társaság, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kékes Ede

Magyar Hypertonia Társaság, Budapest

E-mail: kekesede@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(6):277-82.

A hyperuricaemia kialakulása és következményei

A húgysav megjelenése a nukleoprotein-anyagcserével függ össze. A nukleoproteidek komplex fehérjék, melyek proteinből és nukleinkomponensekből állnak. A purinbázisok *exogén* vagy *endogén* purinnukleotida lebontása révén keletkeznek szervezetünkben. Az *exogén* (táplálékeredetű) nukleoproteidek (20%) specifikus fermentek hatására a fehérjerészről lehasadva foszforsavra, pentózokra, valamint purin- és pirimidinbázisokra bom-

lanak le. A purinbázisok oxidatív dezaminálás útján húgysavvá alakulnak. Az *endogén* eredetű purinnukleotidok (80%) két forrásból, nevezetesen a nukleinsavak katabolizmusából és *de novo* purinbioszintézisből származnak (1). A purinbázisok lebontási folyamatában egy enzimsoportnak van nagy jelentősége. A xantin-oxidoreduktáz (XOR) a molibdoflavon enzimek családjának prototípusa. A XOR két formában jelenik meg: az eredendő a xantin-dehidrogenáz (XDH), mely oxidáció és proteolízis során átalakul xantinoxidáz (XO) enzimmé. Mindkét enzim stimulálja a purinkatabolizmus utolsó lépéseit, azaz a hipoxantin-xantin, illetve a xantin-húgys-

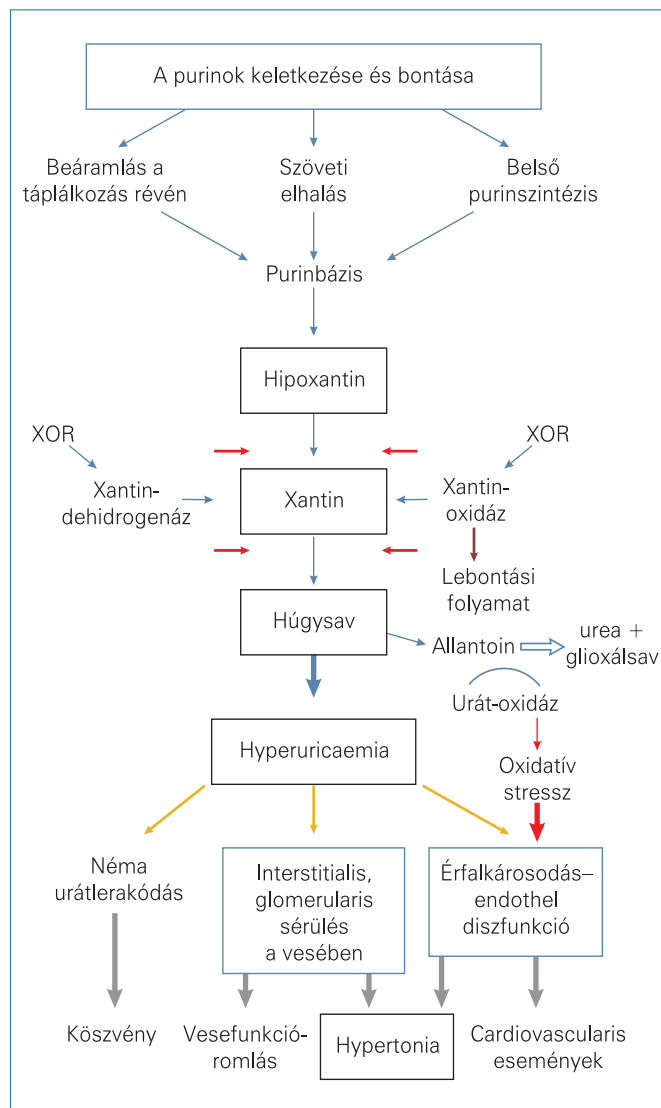
sav átalakulást. Minél nagyobb a purinmennyiség, minél nagyobb mennyiségű XOR keletkezik, annál több húgysav termelődik és kialakul a hyperuricaemia. A húgysav további lebomlása során allantoin, majd urea és glioxálsav keletkezik és a húgysav végül a veséken és az emésztőrendszeren keresztül választódik ki a szervezetünk-ből. A hyperuricaemia keletkezésének útjai exogén és endogén eredetűek. Az exogén utat a táplálkozás adja. A másik forrás a sejtpusztulás (malignus betegségek, szív-élégtelenség, bizonyos gyógyszerek) és végül az endogén purinszintézis is jelentőséggel bír. Egyszerű fogalmazásban a túltermelés, illetve a kiválasztás lelassulása vezet a hyperuricaemiához (1–3).

A kialakult hyperuricaemia a látens urátkristály lerakódásával elősegíti a köszvény kialakulását, illetve a vese- struktúra megváltozását (urát-nephropathia) és az ér- struktúrában olyan változásokat hoz létre, melyek elősegítik – a xantinoxidáz (XO) által indított oxidatív stressz révén – az atheroscleroticus jelenségek, szöveti és szervi károsodások kialakulását és szerepet játszanak a hypertonia, a metabolikus szindróma és egyéb CV klinikai entitások megjelenésében. Ennek az összegzését kívántam röviden bemutatni az 1. ábrán.

A hyperuricaemia előfordulási gyakorisága

A különböző irodalmi adatok nagyjából megközelítően hasonló értékeket fogalmaznak meg a szérumhúgysav normális határértékei vonatkozásában. Magunk az ESH 2011. évi hivatalos szakmai Hírleveléhez (4) és saját – igen nagy létszámú populáción szerzett – tapasztalatainkhoz (5) igazodunk. Ennek alapján mondhatjuk, hogy férfiaknál 202–416 $\mu\text{mol/l}$ közötti, nőknél 143–347 $\mu\text{mol/l}$ közötti értékeket észleltünk. Mindezek alapján férfiaknál 400 $\mu\text{mol/l}$, nőknél 350 $\mu\text{mol/l}$ felett már nagy valószínűséggel beszélhetünk hyperuricaemiáról. Férfiaknál 420 $\mu\text{mol/l}$, nőknél 380 $\mu\text{mol/l}$ felett már mindenképpen foglalkozni kell adott esetben – a klinikai állapot függvényében – a kezelés (életvitel, táplálkozás, gyógyszeres kezelés) módjáról. Az 1. táblázatban a hyperuricaemia gyakoriságát mutatjuk be a világ különböző régióiban a teljességre törekvés nélkül (6–19). A növekedés megállíthatatlan. Ennek oka, hogy – a patogenezisből eredően – számos klinikai formában (obesitas, metabolikus szindróma, veseelégtelenség, szívélégtelenség hypertonia, dyslipidaemia, ischaemiás szívbetegség, érbetegség) markerként, vagy oki tényezőként jelenik meg (20).

Zhu és munkatársai (21) az USA-ban összehasonlították az 1988–1994 közötti és a 2007–2008. évi NHANES-adatokat és szignifikáns növekedést találtak, mely mintegy 20–22 millió lakost jelent. Egy másik fontos tényező, hogy az életkor előrehaladásával a húgysavszint jelentősen növekszik és a hyperuricaemia előfordulása 60 év felett az USA-ban a 30%-ot is eléri. A férfiakat jobban érinti a jelenség, bár az életkor előrehaladásával együtt időskorban a női átlaghúgysavértékek megközelítik a férfiak értékeit



1. ábra. A hyperuricaemia kialakulási folyamata és klinikai következményei

XOR: xantin-oxidoreduktáz (alapvegyület)

(7). Ezt saját szűrési adatainkon mutatjuk be (2. táblázat).

A növekedési trend hazánkban is jellemző (18, 22). A lakossági szűrési adatok összesítése alapján egyértelmű, hogy 2013-tól szignifikáns növekedés ($p < 0,001$) figyelhető meg mindkét nemben a hyperuricaemia gyakoriságában (2. ábra).

A hyperuricaemia mint független cardiovascularis kockázati tényező

A patogenezis ismerete alapján nem meglepő, hogy a húgysav, mélyebb szinten a xantinoxidáz (XO), sok cardiovascularis, renalis és metabolikus károsodás kialakulásában döntő szerepet játszik (8, 10, 23–27). A húgysav mint CV kockázati tényező bizonyításának egyik legjobb példája a Rotterdam-tanulmány (28) volt.

Ebben a vizsgálatban 4385 önkéntes lakos vett részt,

1. táblázat. A hyperuricaemia gyakorisága a világ különböző régióiban és Magyarországon

Vizsgálat	Referencia-szám	Publikáció éve	Megfigyelési idő	Létszám	Minta jellege	Nő	Férfi	Összes
Framingham 1	6	1988	6 év	6743	ált. pop.	9,4/1000	15/1000	
Framingham 2	7	1999	12 év	6945	ált. pop.	10,6/1000	11,8/1000	
NHANES I	8	2000	16,4 év	5925	ált. pop.		21,00%	
NHANES 2007–8	9	2011	2 év	24653	ált. pop.	19,20%	21,10%	
Afrikai országok	10	2004	2 év	1011	ált. pop.	8,70%	35,20%	
Kína	11	2011	2 év	72584	ált. pop.	8,60%	21,60%	
Brazília	12	2010	2 év	4331	ált. pop.	7,10%	9,04%	
Japán	13	2012	4 év	7155	ált. pop.	19%	21,60%	
Olaszország	14	2013	5 év	24567	praxis			19,3/1000
Svédország	15	2015	8 év	8925	ált. pop.			12–16%
ÉRV program	16	2010	5 év	9112	érszűrés	20,60%	21,30%	
HURAC (magyar)	17	2009	2 év	9654	praxis			25,20%
MÁESZ (magyar)	18	2017	7 év	116464	ált. pop.	12–18%	18–25%	
MHR (magyar)	19	2011	2 év	35600	hypertonia			28%

HURAC: Hungarian Uric Acid Study, MÁESZ: Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020., NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey National Health and Nutrition Examination Survey

2. táblázat. A kóros húgysavértékek gyakorisága az életkorral nő és férfiaknál már 46 év felett meghaladja a 20%-ot (MÁESZ-adatok, hét év összesítése)

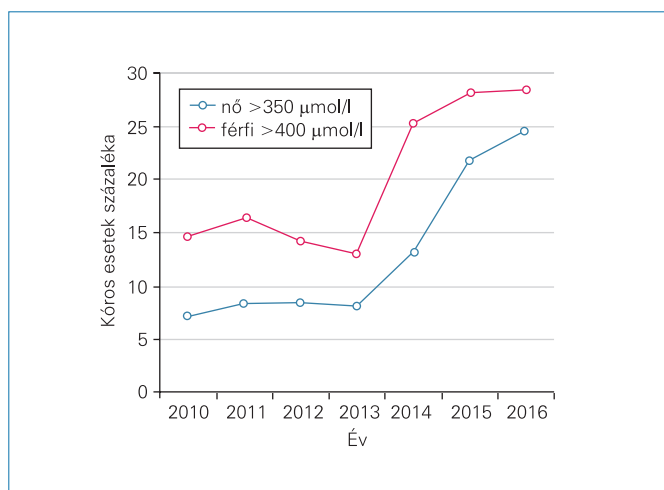
Húgysav (%)	18–25 év	26–35	36–45	46–55	56–65	66–75	76–
nő >350 $\mu\text{mol/l}$	11,9	10,7	11,4	13,1	16,9	18,5	18,3
férfi >400 $\mu\text{mol/l}$	17,5	18,6	19,8	20,8	22,5	25,3	22,7

akiknél az indításnál (1991) sem coronaria-, sem agyi esemény nem szerepelt a kórelőzményben. A megfigyelési idő átlagosan 8,4 év volt és 2002-ben ért véget. Az értékelésnél a kockázati arányt (hazard ratio) számították ki nem és kor korrekcióval. Bizonyítást nyert, hogy ischaemiás szívbetegség, myocardialis infarktus és ischaemiás stroke

vonatkozásában a húgysav önálló, független kockázati tényező (3. táblázat).

A NHANES I. tanulmány 2000. évi értékelése (8) adott még több értelmezhető adatot abban a vonatkozásban, hogy a húgysavszint emelkedése szorosan korrelál a testtömegindexszel (BMI), a szisztolés és diasztolés vérnyomással és az összkoleszterinnel nőknél és férfiaknál egyaránt. A hyperuricaemia szignifikánsan összefügg a magasabb összhalálózással, az ischaemiás szívbetegség gyakoribb megjelenésével és coronariahalálózás növekedésével. Férfiak esetében a coronariahalálózás rizikója 77%-kal, nőknél 200%-kal emelkedett, mikor a nemek átlagos húgysavértékénél az alacsony és magas értékkategóriákat összehasonlították (4. táblázat).

Az általános populációra vonatkozó adatokon túl 2-es típusú diabetesben (29), szívértelenségben (30), metabolikus szindrómában (26, 31), valamint krónikus veseelégtelenségben (32) olyan adatokkal rendelkezünk, melyek jelzik, hogy ezen esetekben egyrészt oki szerep is feltételezhető. A húgysavszint növekedése előre jelzi ezen betegségekben a cardiovascularis események kialakulását, a betegség kedvezőtlen kimenetelét. Hypertoniabetegségben az emelkedett húgysavszint előre jelzi a hipertonia kialakulásának lehetőségét, a kialakult hipertóniában pedig utal a cardiovascularis vagy renalis szövődmények megjelenésének lehetőségére (33). Magunk hipertóniás betegek ese-



2. ábra. A hyperuricaemia előfordulási gyakoriságának változása 2010 és 2016 között

Forrás: MÁESZ

3. táblázat. A szérumhúgysavszint mint rizikófaktor értéke a coronaria- és agyi események vonatkozásában a kockázati arány tükrében. A Rotterdam-vizsgálat adatai alapján

IHD n: 515	Kvintilis (vágáspont $\mu\text{mol/l-ben}$)	Kockázati arány		Kvintilis (vágáspont $\mu\text{mol/l-ben}$)	Kockázati arány
	1	referencia	Összes	1	referencia
	2 (251)	1,01	stroke	2 (251)	1,04
	3 (292)	1,4	n: 381	3 (292)	1,53
	4 (327)	1,32		4 (327)	1,44
	5 (381)	1,68		5 (381)	1,57

MI n: 194	kvintilis (vágáspont $\mu\text{mol/l-ben}$)	Kockázati arány	Ischaemiás stroke n: 205	Kvintilis (vágáspont $\mu\text{mol/l-ben}$)	Kockázati arány
	1	referencia		1	referencia
	2 (251)	1,01		2 (251)	1,08
	3 (292)	1,91		3 (292)	1,41
	4 (327)	1,72		4 (327)	1,68
	5 (381)	1,87		5 (381)	1,77

4. táblázat. A coronariahalálozás mértéke (relatívrizikó-értékelés) a húgysavszintek tükrében. NHANES I tanulmány adatai alapján

Húgysav $\mu\text{mol/l}$ FFI	<321	321–363	364–416	>416
IHD halál /1000/év	4,59	4,58	5,8	8,14
relatív rizikó	1	1	1,26	1,77

Húgysav $\mu\text{mol/l}$ Nő	<238	238–280	281–333	>333
IHD halál /1000/év	2,02	2,31	3,02	6,5
relatív rizikó	1	1,15	1,5	3

tében szignifikáns korrelációt találtunk a húgysavszint és a BMI, valamint a GFR-érték között (35). Idős hypertoniás betegeknel (izolált szisztolés hypertonia) a hyperuricaemia megjelenése gyakoribb és szinte törvényszerű. Természetesen számolnunk kell azzal, hogy hyperuricaemia megszábotott húgysavszint felett automatikusan köszvényes manifesztációk megjelenéséhez vezet, ezért sok epidemiológiai tanulmány nem is választja szét őket (20). Choi szerint (36) a testsúly, a hypertonia és a vízhajtó kezelés a három döntő faktor a köszvény megjelenésében. 7 mg/dl (416,3 $\mu\text{mol/l}$) felett már számíthatunk klinikai tünetekre.

A mai általánosan kialakult véleményt összegezve a hyperuricaemia klinikai jelentőségéről az alábbiakat mondhatjuk:

- A magas húgysavszint lehet egy CV kockázati jelző, illetve oki tényező, vagy mindkettő cardiovascularis betegségekben a kialakulásában szerepet játszó számos biológiai tényező miatt.
- A húgysavszint szorosan összefügg a magas vérnyomással, obesitással, dyslipidaemiával és a szénhidrát-anyagcserével, melyek befolyásolják a CV betegségek patofiziológiáját.
- A húgysavszint az általános populációban befolyásolja az életkilátásokat, a teljes mortalitást.

- Ischaemiás szívbetegségben, szívelégtelenségben, veseelégtelenségben és pitvari fibrillációban segíti a betegség romlását, növeli a mortalitás kockázatát.
- Az elkövetkező években kell eldönteni további vizsgálatoknak és elemzéseknek, hogy a húgysavszint képes befolyásolni a fent említett betegségek klinikai kimenetelét (37, 38).

Az allopurinol – a hyperuricaemia kezelésén túli – kedvező hatásai és azok háttere – Új lehetőségek

A hyperuricaemia kezelését köszvényben az EULAR (European League Against Rheumatism) 2016. évi javaslatai (39) szabják meg, és a célértéket <300–360 $\mu\text{mol/l}$ között adják meg a klinikai manifesztáció súlyosságától függően. Erről részletes beszámolót olvashatunk a közelmúltban kiadott *Alföldi* által írt összefoglaló közleményben (40). A nem köszvényvel járó esetekben a kialakult vélemény az, hogy nőknél 380 $\mu\text{mol/l}$, férfiaknál 420 $\mu\text{mol/l}$ felett már meg kell fontolni – az étrendi befolyásolás mellett – a gyógyszeres kezelés indítását. Abban is egyetértés van, hogy a kezelést allopurinollal szükséges indítani. Jelen közleményben az allopurinol terápiás hatásának mélyebb elemzését adjuk, mely megmagyarázza azokat a kedvező effektusokat, melyekkel az irodalomban találkozunk cardiovascularis, renalis és metabolikus betegségekben, ahol az alapbetegséghez a húgysavszint emelkedése társul (41).

Számos, szervezetünket érintő súlyos elváltozásban az oxidatív stressznek jelentős a patogenetikus szerepe. Ide tartozik önmagában az atherosclerosis is, ezen kívül jelentős szerepe van a szisztolés és pulmonalis hypertoniában, a myocardialis ischaemia-reperfüzió folyamatá-

5. táblázat. Bizonyított kedvező allopurinolhatás cardiovascularis betegségekben

Állapot	Módszer	Adat	Hatás
Hypertonia	kísérletes	vascularis gyökök	csökken
		balkamra-hypertrophia	csökken
		vasodilatatio	nő
	humán	balkamra-hypertrophia	csökken
		LVESV	csökken
ischaemia-reperfúzió	kísérletes	SBP-DBP	csökken
		nekrózisméret	csökken
		reperf. aritmia	csökken
	humán	mortalitási ráta	csökken
		post CABG inotrop. i	csökken
		anginaszám	csökken
		AP terhelhetőség	javul
szívelégtelenség	kísérletes	ROS-generálás	csökken
		myocard. hypertrophia	csökken
		myocard. fibrosis	csökken
		LV kontrakció	nő
	humán	endothelfunkció	javul
		mortalitás	csökken
		túlélés	nő

ROS: reactive oxygen species, LV: bal kamrai, SBP-DBP: szisztolés-diasztolés vérnyomás, ESV: végszisztolés volumen, CABG: coronaria-arteria bypass graft

ban, a kamra-hypertrophiában, valamint a dilatatív cardiomyopathiában és a szívelégtelenségben, továbbá veseelégtelenségben. A szervezetünkben a cardiovascularis rendszer keretein belül az oxidatív stresszt előidéző rendszer (ROS) fő forrásai a xantinoxidáz (XO), a NADH-oxidáz, kisebb mértékben a mitochondrialis cytochromok, a lipoxigenáz és a ciklooxygenáz-enzimek. Két fő elem a XO és a NADH-oxidáz egymásra kölcsönösen hatást gyakorolva emelik saját szérum- és szöveti szintjüket, és nagyban elősegítik adott szervben a szöveti oxidatív stressz kialakulását. Az indító stimulust legtöbb esetben a hypoxia adja.

Az irodalmi adatok alapján és a fenti adatok birtokában ma messze túl vagyunk azon az állásponton, hogy a hyperuricaemiával csak akkor kell foglalkoznunk, ha valakinél

köszvényes tünetek jelennek meg nagyon magas a húgysavszinttel. Arra számítunk, hogy hamarosan előírás lesz, hogy bizonyos cardiovascularis vagy éppen renalis, metabolikus betegségekben – a szokásos és érvényben lévő előírások mellett – feltétlen szükséges és indokolt lesz a XO bénítók kiegészítő adása (42, 43). Az allopurinol kedvező hatása az alábbiak miatt jön létre:

- Csökkenti a szuperoxid-anion és egyéb veszélyes citotoxikus szabad oxigéngyökök termelődését.
- A szabad oxigéngyökök csökkentése mérsékli a szöveti oxidatív stresszt.
- Javul az endothelialis/vascularis diszfunkció.
- Emelkedik a szöveti oxigénszint az ischaemiás szövetekben.
- Javul az ATP-felhasználás az ischaemiás szövetekben.
- Csökken a terhelésre kiváltható myocardialis ischaemia.

A megbízható kedvező kísérletes és humán vizsgálati adatokat az 5. táblázatban összegezzük (42–46).

Fentiekén túl végeztek kedvező eredményeket jelző experimentális vizsgálatokat 1-es és 2-es típusú diabetesben is (41). Krónikus veseelégtelenségben a húgysavszint gyakorlatilag – kezelés nélkül – mindig magas, és a kezelés szerves része az allopurinol adása (47, 48). Ennek ellenére kiemelkedően fontos, hogy a tartós kezelés mellett a GFR-érték emelkedik és a cardiovascularis kockázat javul.

Következtések

A hyperuricaemia egyre nagyobb klinikai jelentőséggel rendelkezik a keletkezésének patomechanizmusából eredően, és ma már számos cardiovascularis, metabolikus és renalis betegség esetében számolni kell jelenlétével. Az újabb kísérletes és klinikai bizonyítékok jelzik, hogy a köszvényen túl minden magas húgysavszint esetében át kell gondolni a XO-bénító allopurinolkezelés elindítását, másrészt bizonyos betegségekben az alapbetegség kezelésében kiegészítő kezelésként is szóba kerül alkalmazása. Erre elsősorban ischaemiás szívbetegségben, hypertóniában (elsősorban izolált szisztolés formában) és természetesen veseelégtelenségben kerülhet sor.

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

IRODALOM

1. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol (Lond)* 2004;555:589–606.
2. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005;11:4145–51.
3. Boueiz A, Damarla M, Hassoun PM. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:830–40.
4. Berbari AE. The role of uric acid in hypertension, cardiovascular events, and chronic renal disease Update. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter Update of hypertension management* 2011;12:49.
5. Kiss I, Kékes E. A hyperuricaemiás betegek gondozása. *Hyperuricaemia*. (szerk. Kékes E, Kiss I). Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 176–8.
6. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease The Framingham study. *J Clin Epidemiology* 1988;41:237–41.

7. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131(1):7-13.
8. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000;283:2404-10.
9. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricaemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatology* 2011;63:3136-41.
10. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricaemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004;4:1-9.
11. Liu B, Wang T, Zhao HN, et al. The prevalence of hyperuricaemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2011;11:832-42.
12. Rosal TT, Moura ELR, de Oliveira MC, et al. Prevalence of high serum uric acid is increased in ambulatory subjects with hyperglycemia and dyslipidemia. *J Bras Patol Med Lab* 2010;46:283-8.
13. Hakoda M. Recent trends in hyperuricaemia and gout in Japan. *Japan Med Assoc J* 2012;55(4):319-23.
14. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:694-700.
15. Smith E, March L. Global prevalence of hyperuricaemia: A systematic review of population-based epidemiological studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(suppl 10).
16. Farkas K, Kolossváry E, Járai Z, Kiss I. A tünetmentes érbetegség felismerése: az ÉRV Program és ÉRV Regiszter új eredményei. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14(3):149-52.
17. Tamás F, Kiss I, Kalabay L. Hungarian Uric Acid Study (HURAC) Hyperuricaemia (Kékes E, Kiss I szerk.). Budapest: Literatura Medica; 2013; p. 195-209.
18. Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. Kardiometabolikus tényezők Magyarország átfogó szűrőprogramjában. *Metabolizmus* 2017;15:242-8.
19. Kékes E, Kiss I. Hyperuricaemia és hypertonia. *Hyperuricaemia* (szerk. Kékes E, Kiss I.). Budapest: Literatura Medica; 2011. p. 56-71.
20. Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of Hyperuricaemia and Gout. *AMERICAN Journal of Managed Care* 2005;11:435-41.
21. Zhu J, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricaemia in the US General Population The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthr Rheum* 2011;63:3136-41.
22. Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. A hyperuricaemia növekedési trendje hazánkban 2010-2014 között. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(2):61-4.
23. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischaemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am. J. Epidemiol* 1995;141:637-44.
24. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Arch Intern Med* 1980;93:817-72.
25. Puig JG, Ruilope IM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999;17:869-72.
26. Kékes E. Emelkedett húgysavszint metabolikus szindrómában és diabetes mellitusban. *Orvostovábbképző Szemle* 2008;15:61-70.
27. Kékes E. Hyperuricaemia, mint kardiiovaszkuláris rizikófaktor. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2012;17:65-9.
28. Bos KJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503-7.
29. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29:635-9.
30. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
31. Ford ES, Chaoyang L, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526-32.
32. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:796-803.
33. Kékes E, Kiss I. A húgysavszint jelentősége hypertonia betegségben. *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(2):52-6.
34. Kékes E. A szérum húgysavszint, kardiiovaszkuláris események és vesebetegség összefüggése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2014;19:7-10.
35. Kékes E, Kiss I. A húgysavszint jelentősége hypertonia betegségben. *Hypertonia Nephrologia* 2008;12:52-6.
36. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: The health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005;165:742-8.
37. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Intern J Cardiol* 2016;213:4-7.
38. *Hyperuricaemia* (szerk. Kékes E, Kiss I.). Budapest: Literatura Medica; 2013.
39. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the treatment of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29-42.
40. Alföldi S. A köszvény és a hyperuricaemia kezelésének újdonságai: fókuszban a célterék vezérelte kezelés. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21(3):147-52.
41. Kékes E, Kiss I. A xantinoxidáz inhibitor allopurinol kedvező hatása kardiiovaszkuláris betegségekben. *Hyperuricaemia* (szerk. Kékes E, Kiss I.) Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 229-36.
42. Kékes E, Kiss I. A xantinoxidáz inhibitor allopurinol kedvező hatása kardiiovaszkuláris betegségekben. *Hyperuricaemia*. (szerk. Kékes E, Kiss I.). Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 229-36.
43. Struthers A, Shearer F. Allopurinol: Novel Indications in Cardiovascular Disease. *Heart* 2012;98(21):1543-5.
44. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435-42.
45. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002;87:229-34.
46. Noman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
47. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
48. Barclay L. Allopurinol may slow progression of renal disease in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;23:234-6.

TÁRSASÁGI HÍREK

XV. Regionális Hipertónia Nap

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, a Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, a Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Kardiológusok Társasága Hipertónia munkacsoport 15. alkalommal rendez tudományos továbbképzést Debrecenben, melynek címe Hipertónia, diabétesz és kardiológia – korszerű gyógyszeres kezelés (XV. Regionális Hipertónia Nap).

Helyszín: Debreceni Egyetem F épület

Id pont: 2018. január 27. (szombat)

Jelentkezés: www.hipertonianap.hu

A szervező bizottság elnöke: Prof. dr. Páll Dénes

A rendezvény akkreditációja folyamatban van. Részvételi díj nincs.

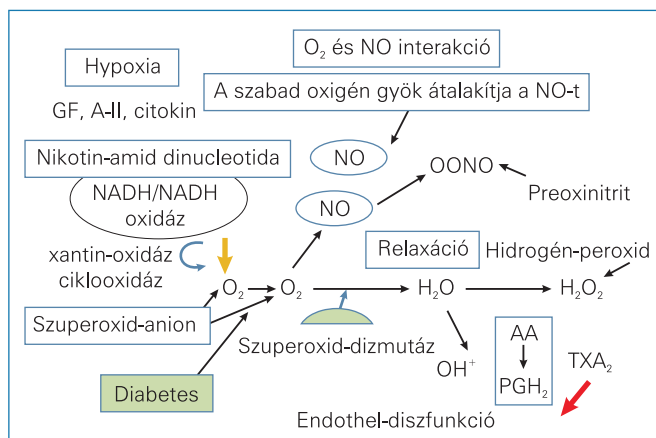
ELMÉLETI ISMERETEK

Mi az allopurinol kedvező hatásának mélyebb értelmezése a xantinoxidáz (XO) és nikotinamid-denukleotid-hidriden (NADH) keresztül érvényesülő oxidatív stresszben?

A szervezetünkben számos patológiai-patofiziológiai folyamatban és klinikai megbetegedésben az oxidatív stressznek jelentős oki szerepe van. Gondoljunk az erekben kialakuló atheroscleroticus jelenségre, de ezen túl jelentős szerepe van a szisztolés és pulmonalis hypertoniában, a myocardialis ischaemia-reperfúzió folyamatában, ischaemiás vagy dilatatív cardiomyopathiához társult szívelégtelenségben, vagy éppen a metabolikus entitásokban, mint például a diabetes mellitus (1–6). Az oxidatív stresszt előidéző rendszer, a „reaktív oxigén species” (ROS) fő forrásai a xantinoxidáz (XO), a nikotinamid-denukleotid-hidrid oxidáz (NADH-oxidáz), kisebb mértékben a mitochondriális citokrómok, a lipooxygenáz és a ciklooxygenáz enzimek (7). Kezdetben kételyek merültek fel a XO szerepével kapcsolatban, mert a szövetekben igen alacsony a koncentrációja normális körülmények között, azonban patológiás körülmények között a XO-szint és -aktivitás jelentős mértékben emelkedik (8). A XO- és az NADH-oxidáz egymásra kölcsönösen hatást gyakorolva emelik saját szérumb- és szöveti szintjüket, és nagyban elősegítik adott szervben a szöveti oxidatív stressz kialakulását. Az indító stimulust legtöbb esetben a hypoxia adja (9). A hypoxia következtében jön létre az ATP degradációjából eredő xantinoxidáznak (XO), illetve NADH-oxidáznak a szuperoxid-anion (O_2^-), azaz szabadoxigéngyök-termelést fokozó aktivitása az egyéb citokinek stimulációja mellett. A mechanizmus akadályozza a vasodilatatív hatású nitrogén-monoxid (NO) kedvező hatását, hogy átalakítja az igen erősen citotoxikus peroxi-nitritté (OONO), ugyanakkor gátlódik szervezetünk belső védekezéséből eredő szuperoxid-dizmutáz működése is. A további átalakulások újabb szabad oxigéngyököket termelnek, majd beindul a tromboxán A_2 -képződés (TXA_2)-termelés is, ami vasoconstrictiót okoz. Ilyen folyamat érvényesül myocardialis ischaemiában, de ugyanezt írták le diabetesben is (10). Ezt a bonyolult mechanizmust az 1. ábrán mutatjuk be.

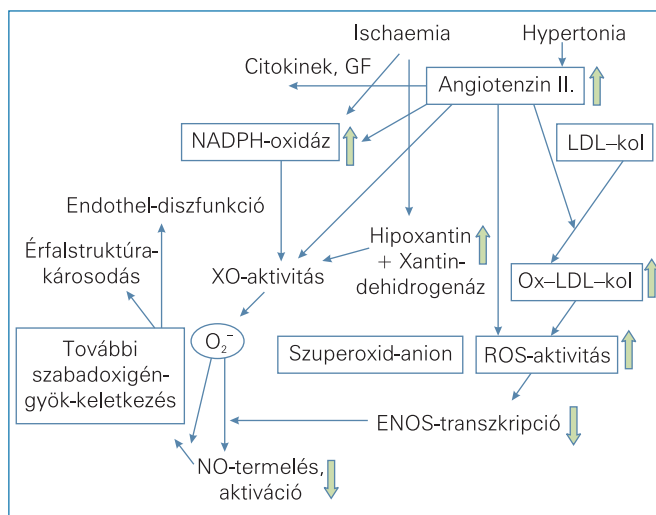
Myocardialis ischaemiában, illetve hypertoniabetegségben az angiotenzin II közvetlenül, valamint indirekt módon – az NADH-oxidázon keresztül – stimuláló effektust gyakorol a XO-ra, amely fokozza a szabad oxigéngyökök termelődését. Az angiotenzin II-szint-emelkedés elindításában az atherosclerosis okozta érfaali sűrűlódás (shear hatás), valamint a szimpatikus aktivitás fokozódás játszik szerepet. Mindezek eredményeképpen rendkívül erős oxidatív-stressz-hatás érvényesül és tovább károsodik az endothel-funkció és az érfa (11, 12) (2. ábra).

Nézzük meg közelebbről, honnan indul a xantinoxidáz, melynek bénításával jutunk el az allopurinolhatás lényegéhez. A xantin-oxidoreduktáz (XOR) a molibdoflavon enzimek családjának prototípusa (anyavegyület). A XOR felépítési struktúrája olyan, hogy két fontos része van a molibdén kofaktor (az



1. ábra. A szöveti hypoxia állapotában az NADH-oxidáz és a xantinoxidáz hatására megindul a szabad oxigéngyökök termelése, melyek a vasodilatatív hatású nitrogén-monoxidot (NO) átalakítják peroxinitritté (OONO), mely ugyancsak citotoxikus oxigéngyök, a szuperoxid-anionhoz (O_2^-) és a hidrogén-peroxidhoz (H_2O_2) hasonlóan. A belső védekező antioxidáns hatást kifejtő szuperoxid-dizmutáz aktivitása csökken. A folyamat közben beindul a tromboxán A_2 -képződés is

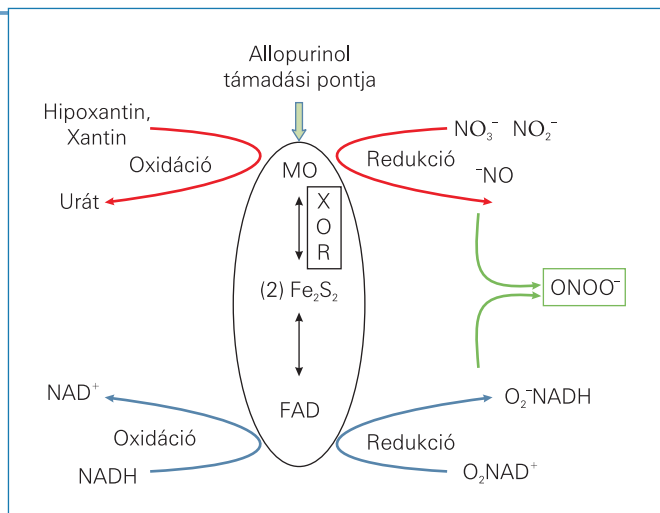
AA: arachidonsav, PGH_2 : prosztaglandin, H_2O_2 : hidrogén-peroxid, H_2O : víz, NO: nitrogén-monoxid, OH^- : hidroxilgyök



2. ábra. A szöveti ischaemia, illetve a magasvérnyomás-hatás érvényesülése az angiotenzin II-n keresztül

XO: xantinoxidáz, GF: növekedési faktor, kol: koleszterin, ROS: reaktív oxigén species, eNOS: nitrogén-oxid szintáz.

allopurinol támadási helye) és a FAD hely. Itt oxidoredukciós folyamatok mennek végbe a purin lebontás folyamatában. A redukciós folyamatokban egyrészt végbemegy a nitrát-nitrit átalakulás, másrészt a NAD-NADH átalakulásban szuperoxid-anion vagy NADH keletkezik. Mindezek gyorsan átalakulnak

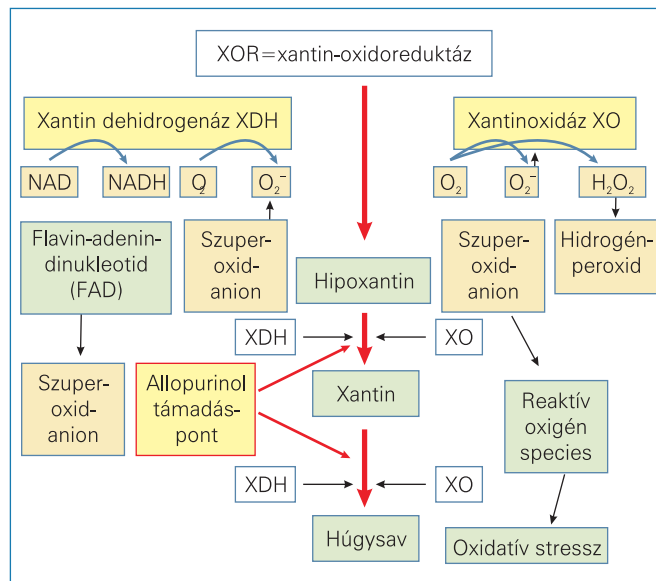


3. ábra. A xantin-oxidoreduktáz anyavegyület, benne a molibdén kofaktor (itt támad az allopurinol), valamint a FAD (flavin-adenin-denukleotid). Az oxidációs és redukciós fázisokban más és más molekulák keletkeznek, de mindegyik kedvezőtlen hatású szervezetünk szervezeteire

NO₃⁻: nitrát, NO₂⁻: nitrit, NO: nitrogén-monoxid, NAD: nikotinamid-denukleotida, NADH: nikotinamid-denukleotid-hidrid, O₂: oxigén, O₂⁻: szuperoxid-anion. ONOO⁻: peroxinitrit peroxinitrit. MO: molibdén XOR: xantin-oxidoreduktáz, F2S2: difluor-diszulfán

a rendkívül erős szabad oxigéngyökökké (szuperoxid-anion (O₂⁻), peroxinitrit (ONOO⁻)). A FAD is oxigéngyök-termelő hely. Ezek termelő helyek szervezetünk különböző szerveiben, szöveteiben az oxidatív stressz előidézői. Különösen káros az erek endotheliumára, mert ott is elősegítik az oxidatív stressz, különösen akkor, az ott áramlásakadályozó tényezők alakulnak ki (atheroscleroticus folyamat) (13–16) (3. ábra).

A XOR tulajdonképpen két formában jelenik meg: az eredendő a xantin-dehidrogenáz (XDH), mely oxidáció és proteolízis során átalakul xantinoxidáz (XO) enzimmé. Mindkét enzim a hipoxantin-xantin, illetve a xantin-húgysav átalakulást stimulálja. A XDH az átalakulási folyamatban a nikotinamid-denukleotidát (NAD) átalakítja nikotinamid-denukleotid-hidrid (NADH) formába. A xantinoxidáz (XO) az átalakulási folyamatban azonnal szabad oxigéngyököket termel (szuperoxid-anion, hidrogén-hiperoxid) és ezek már az oxidatív



4. ábra. A xantinoxidáz családfája. A xantin-oxidoreduktáz két részből áll a xantin-dehidrogenázból (XDH) és xantinoxidázból (XO). Mindkettő képes az oxigénből (O₂) szuperoxid-anion (O₂⁻) és hidrogén-hiperoxidot (H₂O₂) termelni. Mindkét enzim képes a hipoxantin-xantin-húgysav átalakulást stimulálni. Az allopurinol megakadályozza a hipoxantin-xantin, valamint a xantin-húgysav átalakulási folyamatot

NAD: nikotinamid-denukleotida, NADH: nikotinamid-denukleotid-hidrid

stressz ismert formái. Az utóbbi időben az is tisztázódott, hogy a XDH önmagában is képes a XO-hoz hasonlóan szabad gyök termelésre is (16). Mindkét XOR megjelenési forma – de kiemelten a XDH – képes a xantin-, illetve húgysav-átalakulási folyamat nélkül úgy működni, mint az NADH-oxidáz. Ekkor a katalízis a flavin-adenin-dinukleotid (FAD) helyen megy végbe és azonnal szabad oxigéngyököket termel (4. ábra).

A 4. ábra mutatja, hogy az allopurinol mint XO-bénító gátolja a hipoxantin-xantin, valamint a xantin-húgysav átalakulást és ezáltal befolyásolja kedvezően a hyperuricaemiát.

Szerkesztőségi megjegyzés: Elméleti kiegészítés a „Köszvény, hyperuricaemia és a cardiovascularis kockázat – Az allopurinol hatásai” közleményhez. Összeállította: Kékes Ede

IRODALOM

- Minuz P, Favca C, Cominacini L. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:774-77.
- Molavi B, Mehta JL. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:488-93.
- Victor VM, Rocha M, Herance R, Hernandez-Mijares A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes. *Curr Pharm Des* 2011 Dec 1;17(36):3947-58.
- Rocha M, Apostolova N, Hernandez-Mijares A, Herance R, Victor VM. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: mitochondria-targeted therapeutics. *Curr Med Chem* 2010;17(32):3827-41.
- Victor VM, Rocha M, Solá E, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2009;15(26):2988-3002.
- Khan A, Kha I. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2016;24:547-53.
- Hare JM, Stamler JS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J Clin Invest* 2005;115:509-17.
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med* 2002;33:774-97.
- McNally JS, Davis ME, Giddens DP, et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2290-H297.
- Kékes E, Görgényi F, Kiss I. A xantinoxidáz és a húgysav kapcsolata. A xantinoxidáz patogenetikai szerepe. *Hyperuricaemia*. (szerk Kékes E, Kiss I.) Budapest: Literatura Medica Kiadó; 2013. p. 27-33.
- McNally JS, Davis ME, Giddens DP, et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2290-H2297.
- Landmesser U, Spiekermann S, Preuss C, et al. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:943-8.
- Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol (Lond)* 2004;555:589-606.
- Glantzounis GK, Timoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005;11:4145-51.
- McNally JS, Davis ME, Giddens DP, et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2290-H297.
- Kékes E. Az allopurinol hatásai a szérum húgysavszint csökkentésén túl. *Metabolizmus* 2010;8:151-6.

A rilmenidin-terápia helye a fokozott szimpatikus tónus csökkentésében

FINTA Ervin¹, KUN Edit², SIMONYI Gábor³

ÖSSZEFOGLALÁS A szimpatikus idegrendszer fontos és széles körben tanulmányozott szerepet játszik a hypertóniában és a társuló kórfolyamatokban. A különböző típusú antihipertenzív szerek között, amelyekkel lehetséges a túlzott szimpatikus aktivitás mérséklése, a centrális hatású szerek kiemelt szerepet játszanak. Az imidazolin I1-receptor-agonista rilmenidin néhány speciális tulajdonságát tekintjük át az összefoglalóban.

Kulcsszavak: hypertonia, szimpatikus tónus, rilmenidin, szívfrekvencia-variabilitás, baroreflex-szenzitivitás

Place of rilmenidine therapy in reducing of sympathetic overactivity

Finta E, MD; Kun E, MD; Simonyi G, MD

SUMMARY The sympathetic nervous system plays an important and widely investigated role in the pathogenesis of the hypertension and its concomitant diseases. Between the several types of antihypertensive drugs which can influence the sympathetic over activity, centrally acting agents, play an important role. Here some special aspects of the imidazoline I1 receptor agonist rilmenidine are reviewed.

Keywords: hypertension, sympathetic tone, rilmenidine, heart rate variability, baroreflex sensitivity

¹ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, VIP-I profil, Budapest

² Dél-budai Egészségügyi Szolgálat Nonprofit Kft., Belgyógyászati Szakrendelés, Budapest

³ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Anyagcsereközpont, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Finta Ervin,
Szent Imre Kórház, VIP-I profil;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: ervin.finta@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(6):285-8.

A fokozott szimpatikus aktivitás jelentősége és következményei

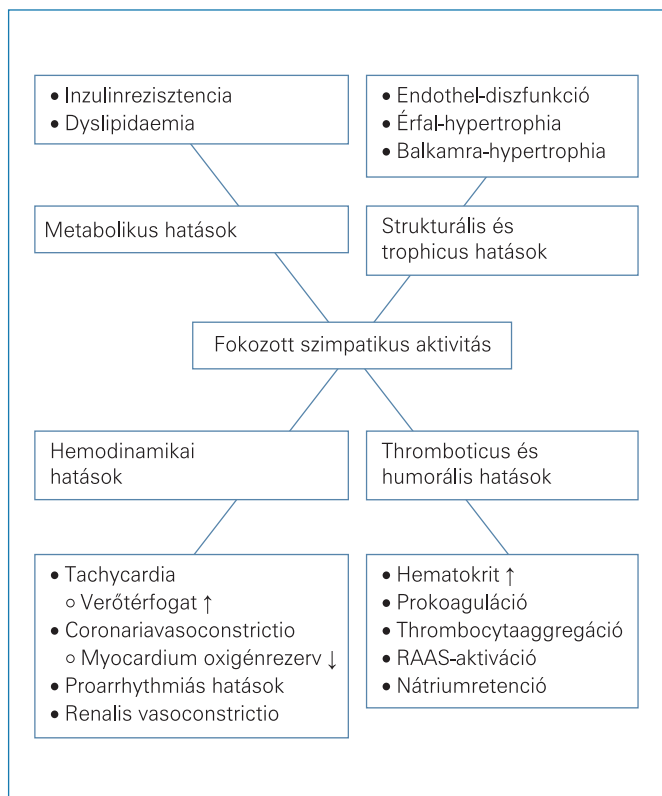
A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás meghatározó tényezője. Egyrészt emeli a vérnyomás-variabilitást, amely az átlagvérnyomástól független cardiovascularis rizikófaktor, másrészt önmagában is a cardiovascularis mortalitás független prognosztikus faktora a szívelégtelen, a végstádiumú veseelégtelen, a major szívritmuszavaros, az obstruktív tüdőbeteg, vagy a stroke-on átesett páciensek körében (1). A fokozott szimpatikus tónus alapvető szerepet játszik a hypertonia és a szívelégtelenség kialakulásában. Több szervrendszert is károsít. Metabolikus hatásai közé tartozik az inzulinrezisztencia és a dyslipidaemia, strukturális és trophicus hatása révén endothel-diszfunkciót, valamint érfali simaizomsejt- és balkamra-hypertrophiát okoz. Hemodinamikai következményei leginkább a hypertonia kezdeti fázisában észlelhetők, közéjük tartozik a tachycardia, az emelkedett verőtérfog, a koszorúér-kontrakció, csökkent myocardialis oxigénrezerv, a renalis vasoconstrictio, valamint a proaritmiás hatások. Csökkenti a szívfrekvencia-variabilitást (HRV) és a baroreflex-szenzitivitást (BRS), növeli a rövid távú vérnyomás-variabilitást (BPV). Thromboticus és humorális hatásai kö-

zött megemlítendő a thrombocytaaggregáció fokozása (prokoagulációs hatás), a hematokrit emelkedése, a renin-angiotenzin rendszer aktiválása és a nátriumretenció (1. ábra) (2).

A fokozott szimpatikus aktivitás szerepe a hypertóniában

A fokozott szimpatikus tónus káros szerepe a magasvérnyomás-betegségben széles körben bizonyított. Hypertóniás szülők normotenzív gyermekeiben emelkedett keringő adrenalin- és noradrenalin-szintet mértek (3). A szimpatikus idegrostok fokozott aktivitását dokumentálták életkortól függetlenül primer hypertóniában. Speciális csoportokban is, mint például terhesség indukálta hypertonia, vagy izolált szisztolés hypertonia, ugyanez igazolódott. Ugyanakkor a magasvérnyomás-betegséghez társuló metabolikus rizikófaktorok és társbetegségek (obesitas, metabolikus szindróma, diabetes mellitus) is fokozott szimpatikus aktivitással járnak (1).

Többek között ezek a megfigyelések vezettek arra a következtetésre, hogy hypertóniában a szimpatikus aktivitás fokozódás generalizált jelenség, amelynek csökkentése a terápia része kell, hogy legyen.

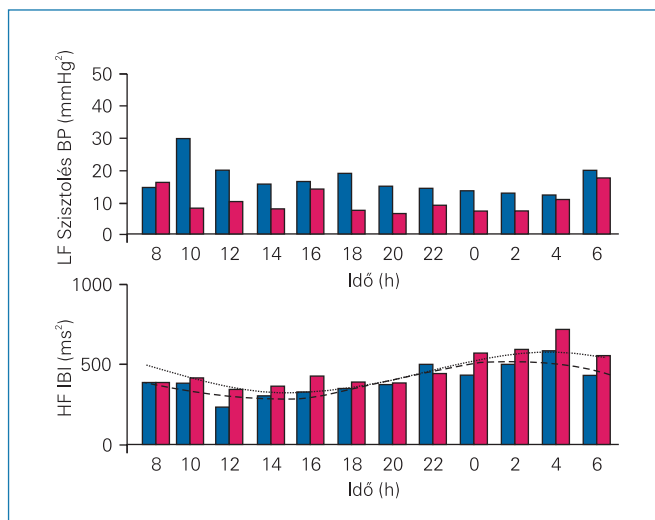


1. ábra. A fokozott szimpatikus aktivitás metabolikus, strukturális, hemodinamikai, thromboticus és humorális hatásai (2) alapján

A szimpatikus idegrendszeri túlműködés gyógyszeres gátlásának lehetőségei

A szimpatikus idegrendszeri ingerületek a cerebralis központokból, elsősorban a nucleus tractus solitarii és a rostralis ventrolateralis medullából származnak. A ganglionokban átkapcsolódva jutnak a perifériára, ahol elsődlegesen a stresszhormonok, az adrenalin és a noradrenalin közvetítik tovább az α -, illetve a β -receptorokon keresztül. A szimpatikus idegrendszeri túlműködés gyógyszeres gátlásának lehetőségei is ennek megfelelően csoportosíthatók. 1. A központi idegrendszer szintjén hatnak az úgynevezett centrális hatású szerek, mint például az α_2 -receptor-agonista guanfacin, illetve az imidazolin I_1 -receptor-agonista moxonidin, vagy rilmenidin. 2. A ganglionok szintjén az úgynevezett ganglionblokkolók, melyek használata napjainkra teljesen visszaszorult. Régebben több ilyen szer (például: hexamethonium, pentolinium) volt használatban a hypertoniás krízis kezelésére, de a nagyszámú mellékhatás miatt kiszorultak a gyakorlatból. 3. A periférián a szimpatikus idegrendszer hatása az α - és β -adrenerg-receptorokon jelentkezik. Ezeket a receptorokat α -, vagy β -, illetve kombinált α - és β -receptor-blokkoló hatású szerekkel gátolhatjuk (például: labetalol, carvedilol) (4).

A jelen összefoglaló a centrális hatású, imidazolin I_1 -receptor-agonista rilmenidin szerepére fókuszál.



2. ábra. A szisztolés vérnyomás (BP) alacsony frekvenciájú (LF) és a szívverések közötti intervallumok (IBI) magas frekvenciájú (HF) komponenseinek átlaga rilmenidinekezelés előtt (kék oszlopok), és négy hét rilmenidinekezelés után (piros oszlopok). Az illesztett cosinusgörbék közül a szaggatott vonallal jelölt a kezelés előtti, míg a pontozott vonal a terápia utáni értéket mutatja (6) alapján

A rilmenidin szerepe a szimpatikus idegrendszeri túlműködés gátlásában

A rilmenidin centrális hatású, imidazolin I_1 -receptor-agonista dózisfüggő módon, hatékonyan csökkenti a szimpatikus idegrendszeri aktivitást az agytörzsi, a perifériás és a renalis I_1 -imidazolin-receptorokon kifejtett agonista hatás miatt, ezáltal tartósan (24 órán át) csökkenti mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást. A rilmenidin úgy tartja fenn antihypertenzív hatását, hogy csökkenti a teljes perifériás ellenállást, és közben nem változik a perctérfogat. Nem okoz szívizomkontraktilitás-változást és idősekben ortosztatikus hypotóniát sem, továbbá nem befolyásolja a szívfrekvencia terhelésfüggő változását, valamint bizonyítottan fokozza a baroreceptor-reflex szenzitivitását (5).

Megbízható vérnyomáscsökkentő hatása a nemzetközi adatok mellett több hazai vizsgálatban is igazolódott. Kezeletlen, enyhe és közepes súlyos hypertoniásokban monoterápiában (6), balkamra-hypertrophiásokban monoterápiában és perindoprillal kombinálva (7), cukorbeteg hypertoniásokban monoterápiában (8) és standard kezelés mellett céltérték feletti betegeknél egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinálva (9).

A fokozott szimpatikus aktivitással összefüggő eltérésekre gyakorolt hatások

A VERITAS vizsgálatban *Farsang* és munkatársai 188 balkamra-hypertrophiás betegnél a bal kamrai tömegindex

csökkenését bizonyították, egy év rilmenidinszedés után 30,1 g/m²-rel és két év után 27,3 g/m²-rel csökkent ($p < 0,001$). A rilmenidin nem befolyásolja a szívfrekvenciát és a szív ciklus elektrofiziológiai paramétereit sem hypertóniásokban (10), sem normotenzív Wolf–Parkinson–White-szindrómásokban (11). Csökkenti a trombocyták aggregációját és mérsékli az endothel-diszfunkciót (12). Metabolikus szindrómában képes csökkenteni az éhomi és postprandialis vércukrot, az inzulinrezisztenciát, az orális glükózterhelésre kialakuló magas vércukor- és inzulinszintet (13). Nem rontja a lipidparamétereket egyetlen hypertóniás betegcsoportban sem, beleértve az időseket, diabeteseseket és a dyslipidaemiásokat is (14). ACE-gátlóval azonos mértékben csökkenti a microalbuminuriát diabetesesekben (15) és kedvező hatású veselégtelen hypertóniásokban is (16).

Rilmenidin hatása a szívfrekvencia-variabilitásra, a rövid távú vérnyomás-variabilitásra és a baroreflex-szenzitivitásra

Szívfrekvencia-variabilitás

Hypertóniában a szimpatikus hiperaktivitás (17) mellett megváltozott autonóm idegrendszeri szabályozás is megfigyelhető. Ez utóbbinak széles körben elfogadott és használt markere a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) (18). A frekvenciatartomány analízisével számított, úgynevezett low frequency (LF) power spectrum density (ms²) inkább a szimpatikus aktivitás indikátora; tartománya 0,04–0,15 Hz. A high frequency (HF) power spectrum density (ms²) inkább a paraszimpatikus aktivitást jelzi; tartománya 0,015–0,4 Hz. A kettő hányadosa a LF/HF, mely a szimpatikus/paraszimpatikus egyensúly jellemzője (18). Rónaszéki és munkatársai hazai multicentrikus vizsgálat keretén belül vizsgálták rilmenidin-monoterápia hatását frissen felfedezett enyhe, illetve középsúlyos hypertóniásokon egyidejű vérnyomás- és EKG-monitorozással Cardiotens (Meditech) készülék segítségével. A vérnyomás csökkenése mellett a szimpatikus/paraszimpatikus aktivitás arányát jellemző LF/HF érték négyhetes 1 mg/nap rilmenidinterápia után szignifikánsan csökkent a teljes vizsgált 104 fős populációban mind a 24 órás, mind a 12 órás, aktív és passzív időszakot tekintve (19). Egy másik hazai munkacsoport Portapres (TNO Biomedical Instrumentation) folyamatos (beat-to-beat), hordozható, nem invazív vérnyomásmonitor (20) segítségével vizsgálta ugyancsak rilmenidin-monoterápia hatását enyhe és középsúlyos hypertóniás betegek szívfrekvencia-variabilitására, valamint baroreflex-szenzitivitására és mindkét vizsgált paraméter növekedett. A szívfrekvencia-variabilitás analízise során a szívverések közötti (PP) intervallumok és az átlagos PP-intervallumok standard deviációja nőtt, jelezve a variabilitás növekedését (21). A később elvégzett frekvenciatartomány (frekvency domain) analízis az LF/HF hányados (szimpatikus/paraszimpatikus arány) csökkenését igazolta (6).

Rövid távú vérnyomás-variabilitás

A vérnyomás-variabilitás hypertóniás, diabeteses és krónikus vesebeteg populációban egyaránt független rizikófaktor a célszervkárosodásnak és a cardiovascularis történéseknek. Egyre növekvő számú adat bizonyítja egyes antihipertenzívumokról, hogy akár monoterápiában, akár kombináció részeként képesek csökkenteni a vérnyomás-variabilitást (22).

Girard és munkatársai rilmenidin akut hatását vizsgálva függőleges testhelyzetű betegekben a vérnyomás- és szívfrekvencia-variabilitás csökkenését igazolták (23).

Kékes vizsgálatában (24) 58 olyan beteg részesült rilmenidinnel kombinált terápiában, akik előzetes két hónapos ACE-inhibitor-, illetve kalciumantagonista-kezelés során nem érték el a célvérnyomásértéket. A napi 1 mg rilmenidin hozzáadása a terápiához az átlag rendelői vérnyomást, valamint a vérnyomás-monitorozási adatok szerint a nappali és éjjeli vérnyomást is normalizálta. Fontos eredmény volt az is, hogy a kombinált kezelés révén a vérnyomás átlagszórásának (SD) értékei is szignifikánsan csökkentek, azaz alacsonyabb lett a vérnyomás-variabilitás, nem alakultak ki vérnyomás-kiugrások (24).

Finta és munkatársai a már említett Portapres vizsgálatban (6) az alábbiakat figyelték meg: A rilmenidin szignifikánsan csökkentette a 24 órás szisztolés és diasztolés vérnyomást, valamint a pulzusszámot. A vérnyomáscsökkentő hatás különösen a nappali időszakban volt kifejezett. Ez a megfigyelés összefüggésben állhat a rilmenidin centrális szimpatikus tónust gátló hatásával. Mivel a szimpatikus tónus nappal kifejezettebb, a gátlásából adódó vérnyomáscsökkenés is ekkor a markánsabb. Éjjel, a paraszimpatikus tónus dominanciája idején kevésbé érvényesül a szimpatikus idegrendszeri gátlásból adódó vérnyomáscsökkentő hatás. Vizsgálatainkban a rövid távú szisztolés vérnyomás-variabilitás LF komponensének (a szimpatikus aktivitás markere) csökkenése volt megfigyelhető (2. ábra), amely a rilmenidin baroreflexfüggő hatásának következménye lehet.

Baroreflex-érzékenység

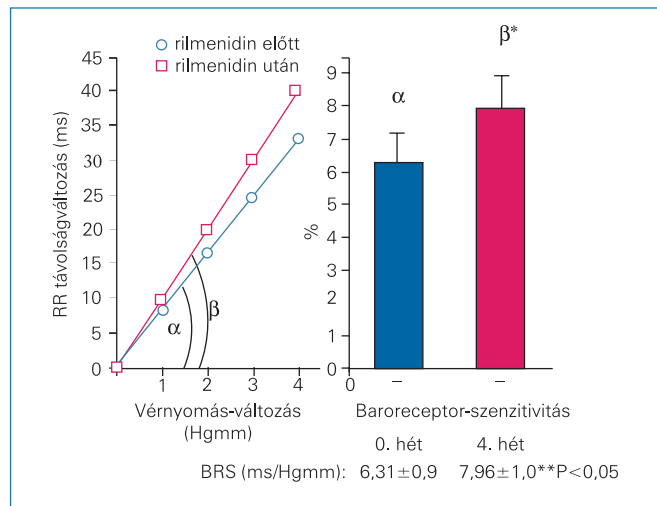
Hypertóniában a szimpatikus hiperaktivitás mellett csökkent baroreflex-szenzitivitás is megfigyelhető (25). A baroreflex a vérnyomás rövid távú szabályozásáért felelős: vérnyomás-emelkedés hatására reflexes szívfrekvencia-csökkenés, vérnyomáscsökkenés hatására pedig szívfrekvencia-növekedés jön létre. Érzékenysége azt mutatja, hogy egységnyi vérnyomásváltozás milyen mértékű szívfrekvencia-változást (EKG-n RR-távolság változást) hoz létre. Szenzitivitásának (BRS) növekedésével a szív aritmiaküszöbe emelkedik, a magas BRS csökkenti a kamrai tachyarrhythmiák kialakulásának valószínűségét (26). A centrális hatású vérnyomáscsökkentők, közöttük az imidazolinreceptor-agonisták, például a rilmenidin, a baroreflex mindkét meghatározójára hatnak: a vagustónus növelése és a szimpatikus tónus csökkentése révén is mérséklük a cardialis szimpatikus aktivitást. Mindkét hatás előnyös lehet hypertóniában, ahol a szív szimpatikus afferentációja fokozott, a vagustónus pedig csökkent.

A rilmenidin baroreflex-érzékenységre vonatkozó vizsgálatában (21) a baroreflex érzékenységet időtartományban a szekvenciaanalízis módszerével a spontán szisztolés vérnyomás-emelkedés és -csökkenés, valamint a társuló pulzus-intervallumváltozások analízisével került meghatározásra. A baroreflex-szenzitivitás (a szekvenciánként számított regressziós egyenesek meredekségének átlaga) rilmenidinkezelés hatására szignifikánsan nőtt 6,31 ms/Hgmm-ről 7,96 ms/Hgmm-re, $p < 0,05$ (3. ábra).

A frekvenciatartománybeli analízis kimutatta, hogy a baroreflex-érzékenység fluktuál a 24 óra alatt, a legnagyobb értékek éjjel voltak megfigyelhetők. A rilmenidinkezelés hatására a baroreflex-szenzitivitást leíró összes paraméter emelkedett nappal és éjjel egyaránt (6).

Összefoglalás

A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás meghatározó tényezője. A szimpatikus aktivitás egyik mérhető markere a rövid távú vérnyomás-variabilitás, amely önmagában is független cardiovascularis rizikófaktor. Az imidazolin I_1 -receptor-agonista rilmenidin sokrétűen (centrális és perifériás mechanizmusokon keresztül egyaránt) gátolja a túlzott szimpatikus idegrendszeri aktivitást és mérsékli annak káros hatásait. Csökkenti a rövid távú vérnyomás-variabilitást, emeli a szívfrekvencia-variabilitást. Mérsékli a célszervkárosodásokat, például a balkamra-hypertrophiát és a proteinuriát, ezen felül kedvező hatású különböző anyagcsere-károsodások (diabetes, valamint hyperlipidae-



3. ábra. A baroreflex-szenzitivitás változása rilmenidinkezelés hatására (21) alapján

mia) esetén is. Vitathatatlan helye van a szimpatikus túlműködéssel járó hypertonia típusokban, így többek között a túlsúlyos, az elhízott, a cukorbeteg, a perimenopauzális, a stresszes, a vesebeteg, a balkamra-hypertrophiás páciensekben és mivel nagyon jól kombinálható, minden olyan betegben, aki nem érte el a célértéket első vonalbeli szerekkel.

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

IRODALOM

- Mancia G, Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ Res* 2014;114:1804-14.
- Simonyi G. Chronic stress in the development of essential hypertension. role of rilmenidine in the treatment of stress induced hypertension. *Amer J Int Med* 2014;2(1):1-5.
- Ferrara LA, Moscato TS, Pisanti N, et al. Is the sympathetic nervous system altered in children with familial history of arterial hypertension? *Cardiology* 1988;75:200-5.
- Finta E. A fokozott szimpatikus tónus befolyásolása az antihypertenzív terápiában. *Cardiologia Hungarica* 2016;(46)2:125-8.
- Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. *Amer J Hypertens* 2001;14:322S-324S.
- Finta E, Laude D, Alföldi S, et al. Effects of rilmenidine on 24-h rhythmicity of blood pressure and spontaneous baroreflex sensitivity in essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2006;24:1619-25.
- Farsang Cs, Lengyel M, Borbás S, 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 Med Res Opin* 2003;19:205-17.
- Jermendy Gy. A rilmenidin (Tenaxum®) hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata enyhe és közepes súlyos hypertoniával szövődött, 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hung* 2000;8(4):241-8.
- Kékes E. A rilmenidin (Tenaxum) additív antihypertenzív hatása kombinált kezelés során. Háziorvos Továbbképző Szemle 2002;7:434-7.
- Zamnad F, Aliot E, Florentin J, et al. Hemodynamic and electrophysiologic effects of a new alpha2-adrenoceptor agonist, rilmenidine, for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61(7):D67-D71.
- Toner J, Juillet C, Jondreau G, et al. Electrophysiological effects of intravenous rilmenidine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:537-40.
- Remková A, Kratochvílová H. Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(8):549-55.
- De Luca N, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000;18(10):1515-22.
- Reid JL. Rilmenidine: a clinical overview. *Amer J Hypertens* 2000;13:106S-11S.
- Bauduceau BI, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000;7(1):57-61.
- de Châtel R. Rilmenidin (Tenaxum®) hatása chronicus veseelégtelenségben szenvedő, hypertoniás betegekben. Hazai multicentrikus vizsgálat eredményei. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;5(3):150-6.
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6:711-7.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
- Rónaszéki A. Monoterápiás rilmenidin (Tenaxum®) antihypertenzív hatása a szimpatikus tónusra gyakorolt befolyás tükrében mérsékelt hypertoniás betegekben. Hazai multicentrikus vizsgálat. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(3-4):184-8.
- Alföldi S, Finta E. Folyamatos (beat to beat) ambuláns vérnyomás-monitorozás hypertoniában: az első ambuláns ujjpletysmographiás vérnyomásmonitor, a Portapres. In: Farsang Cs (szerk.). A hypertonia kézikönyve (II. kiadás) 205-10. (Medintel, Budapest, 2002.)
- Finta E, Alföldi S, László F, et al. Rilmenidine hatása hypertoniások szívfrekvencia variabilitására és spontán baroreflex érzékenységre. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8(2):96-100.
- Parati G, Lantelme P. Blood pressure variability, target organ damage and cardiovascular events. *J Hypertens* 2002;20:1725-9.
- Girard A, Fecrier B, Elghozi JL. Cardiovascular variability after rilmenidine challenge: assessment of acute dosing effects by means of spectral analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:366-71.
- Kékes E. A rilmenidin (Tenaxum®) additív antihypertenzív hatása kombinált kezelés során. Háziorvos Továbbképző Szemle 2002;7:434-7.
- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969;39:48-54.
- Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflex in humans. In: Sheperd JT, Abboud FM (editors): The cardiovascular system. Baltimore: Williams and Wilkins Co.; 1983. pp. 756-93.

JELENTŐS HAZAI ÉS NEMZETKÖZI TANULMÁNYOK

A vizeletnátrium- és -káliumkiválasztás összefüggése a mortalitással és a cardiovascularis eseményekkel a PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) vizsgálat alapján

A teljes populáció nagy része 3,0 és 6,0 g/nap nátriumot (7,5 mg és 15,0 g/nap konyhasó, 2,5-szeres szorzó) fogyaszt el. A cardiovascularis (CV) betegségek prevenció irányelvek 1,5–2,4 g/nap maximális nátriumbevittet ajánlanak, de ennek elérése alapvető diétás változtatásokat igényel a legtöbb embernél.

Bár klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a csökkent nátriumbevittet mellett csökkent a vérnyomás, ugyanakkor nincs nagy randomizált vizsgálat, mely bizonyítaná az alacsony nátriumbevittet mellett csökkent CV kockázatot. Prospektív kohorszvizsgálatok ellentmondásos összefüggéseket mutatnak a nátriumbevittet és CV események és halálozás közt. Számos vizsgálat mutatta a CV események és halálozási kockázat növekedését a 3,0 g/nap alatti nátriumbevittet mellett, összehasonlítva az átlagos bevittetel, mely azonban magas CV kockázatu csoportot vizsgált, mely nem reprezentatív az általános populációra. Az összefüggés a nátriumbevittet és CV betegség közt komplex és más dietetikus faktoroktól, mint például káliumbevittetől is függ.

Az általános populációban a nátriumbevittet és CV betegségek közti összefüggések tisztázása céljából kelt életre az öt kontinensen, 101 945 beteg bevonásával történt nagy klinikai prospektív kohorszvizsgálat. A PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) study a becsült nátrium- és káliumkiválasztás és a halálozás, valamint új keletű CV események közötti összefüggést vizsgálja.

Metódus

A PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) vizsgálat egy multicentrikus epidemiológiai kohorszvizsgálat, melybe 35–70 év közötti, 628 városi és vidéki településen élő, 17 alacsony, közepes és magas jövedelmű országban élő, 156 424 személy bevonása, követése történt 2003 januárjától átlagosan 3,7 évig. Ezen populációból 101 945 résztvevő éhomi kora reggeli vizeletmintával rendelkező személy analízise történt. A koordinációt PHRI (Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada) végezte. A vizsgálat támogatása nonprofit, állami és ipari szponzorációval történt, de a vizsgálat tervezésében, lebonyolításában, az adatgyűjtésben, kiértékelésben nem volt szerepük. A vizsgálatot tudományos etikai bizottságok engedélyezték központilag és centrumonként is. A résztvevők beleegyező nyilatkozatot adtak.

Mérések és definíció

A reggeli éhomi középsugaras vizeletmintákból –20 és –70 fokra történt fagyasztást követően Saf-T-Pak dobozban protokoll szerinti szállítást követően centrális laborvizsgálat történt standardizált módszerek alapján. A 24 órás vizeletnátrium- és -káliumkiválasztás becslése az egyszeri mintákból a korábban validált Kawasaki-formula alapján történt. Eseményrögzítő űrlapot használtak a követés során a major CV események és halálozás rögzítésére, melynek standardizált, pontos adjukálása történt.

Statisztikai analízis

A különbségek összehasonlítása a résztvevők kiindulási jellemzőinek a nátrium- és káliumkiválasztás különböző csoportjainál statisztikai analízissel a csoportváltozók és az állandó változók variabilitásának analízise céljából a χ^2 -tesztel történt. Az összefüggések függvénytipusának meghatározásához restricted-cubic-spline metódust alkalmaztak (az 5., 35., 65., 95. percentiliseknél). Az elsődleges végpont az összhála-lozás és a major cardiovascularis (CV eredetű halálozás, stroke, myocardialis infarktus, szívelégtelenség) események. A 4,00 és 5,99 g/nap nátrium-, és 1,50 g/nap káliumkiválasztást választották referenciakategóriának a korábbi elemzések alapján. Multivariábilis regressziós elemzés történt három modellel: Modell 1 (elsődleges): adjukálva életkor, nem, iskolázottság, származás, alkoholbevittet, diabetes mellitus, BMI, dohányzás alapján, kiegészítve a szérum LDL, HDL koleszterin arányokkal; Modell 2: kalóriabevittet, becsült káliumbevittet, zöldség-gyümölcs bevittet is adjukálva; Modell 3: kiegészítve még hypertonia, antihipertenzív terápia kiinduláskori adjukációjával. A vizsgálatból kizárásra kerültek korábbi CV eseményen átesettek, malignus betegségben szenvedők, a követés első két évében eseményen átesettek. A vizsgálat 9.2 SAS szoftverrel készült.

Kiindulási jellemzők

A jellemzők megoszlása a bevont résztvevők becsült nátriumkiválasztása szerinti csoportokban a következő sorrendben: Ö: összes; A: <3,00; B: 3,00–3,99; C (referencia): 4,00–5,99; D: 6,00–6,99; E: $\geq 7,00$ g/nap becsült nátriumkiválasztású csoport:

Résztvevők száma, n (%): $\bar{O}$: 101 945 (100); A: 10,810 (10,6); B: 21,131 (20,7); C: 46,663 (45,8); D: 12,324 (12,1); E: 11,017 (10,8); Nátrium becsült kiválasztás (g/nap): $\bar{O}$: 4,93; A: 2,44; B: 3,54; C: 4,93; D: 6,45; E: 8,31; Kálium becsült kiválasztás (g/nap): $\bar{O}$: 2,12; A: 1,77; B: 1,94; C: 2,15; D: 2,34; E: 2,46; Életkor (év): $\bar{O}$: 51,01; A: 52,16; B: 51,36; C: 51,12; D: 50,39; E: 49,41; Nem (ffi %): $\bar{O}$: 42,5; A: 29,6; B: 34,8; C: 43,2; D: 50,4; E: 58,1; Interheart MR score: $\bar{O}$: 10,74; A: 10,86; B: 10,74; C: 10,75; D: 10,69; E: 10,68; Hypertonia (%): $\bar{O}$: 41,5; A: 40,0; B: 38,4; C: 40,8; D: 44,6; E: 48,0; Szisztolés vérnyomás (Hgmm): $\bar{O}$: 131,7; A: 127,9; B: 129,0; C: 131,5; D: 134,7; E: 137,7; Diasztolés vérnyomás (Hgmm): $\bar{O}$: 82,24; A: 80,27; B: 80,84; C: 82,25; D: 83,86; E: 84,96; LDL-koleszterin (mmol/l): $\bar{O}$: 3,00; A: 3,14; B: 3,09; C: 3,01; D: 2,91; E: 2,80; CV előzmény (%): $\bar{O}$: 8,3; A: 9,2; B: 8,8; C: 8,5; D: 7,3; E: 7,1; Diabetes mellitus (%): $\bar{O}$: 9,1; A: 10,8; B: 8,6; C: 9,1; D: 9,1; E: 8,4; BMI ≥ 30 száma (%): $\bar{O}$: 18,0; A: 17,5; B: 16,8; C: 18,7; D: 18,7; E: 17,6; Alacsony fizikai aktivitás (%): $\bar{O}$: 14,1; A: 13,0; B: 13,2; C: 14,3; D: 14,9; E: 15,4; Kalóriabevitel (kcal/nap): $\bar{O}$: 2149; A: 2210; B: 2182; C: 2137; D: 2104; E: 2131; Zöldség-gyümölcs bevitel (g/nap): $\bar{O}$: 521,4; A: 604,7; B: 571,3; C: 517,1; D: 468,6; E: 427,1; Dohányzás (%): $\bar{O}$: 18,9; A: 16,4; B: 17,5; C: 18,2; D: 21,0; E: 24,8; Alkoholfogyasztás (%): $\bar{O}$: 30,4; A: 33,5; B: 33,2; C: 29,7; D: 27,6; E: 28,3; Béta-blokkoló terápia (%): $\bar{O}$: 4,0; A: 6,1; B: 4,8; C: 4,0; D: 2,6; E: 2,0; Diuretikus terápia (%): $\bar{O}$: 4,9; A: 7,5; B: 5,0; C: 4,5; D: 4,5; E: 4,5; Ca-antagonista (%): $\bar{O}$: 3,6; A: 4,9; B: 3,3; C: 3,4; D: 3,4; E: 4,1; ACEI/ARB terápia (%): $\bar{O}$: 6,2; A: 8,2; B: 6,7; C: 6,1; D: 5,5; E: 4,7.

Eredmények

A 101 945 bevont személy 42%-a kínai volt. Az átlagos becsült 24 órás nátriumkiválasztás 4,93 g/nap, a káliumkiválasztás 2,12 g/nap volt. Az átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomás magasabb volt a nagyobbra becsült nátrium-excretiós csoportban ($p < 0,001$, S). Az átlagos követési idő 3,7 év volt, a betegek 95%-a fejezte be a vizsgálatot. Az elsődleges kompozit végpont (összhalálozás vagy major CV esemény) 3317 (3,3%) résztvevőnél fordult elő: halálozás: 1976 fő (ebből CV halálok: 650), myocardialis infarktus: 857, stroke: 872, szívelégtelenség: 216 fő volt. Egy vizsgált személynél több CV esemény is rögzítésre kerülhetett.

Az elsődleges végpontkompozit-gyakoriság (halálozás + major CV esemény) összefüggéseit a bevont résztvevők becsült nátriumkiválasztása szerint ($< 3,00$; $3,00$ – $3,99$; referencia: $4,00$ – $5,99$; $6,00$ – $6,99$; $\geq 7,00$ g/nap becsült nátriumkiválasztású csoportok) az 1. táblázat foglalja össze.

A $7,00$ g/nap feletti csoportot összehasonlítva a $4,00$ – $5,99$ g/nap becsült nátriumkiválasztó csoporttal (referenciakategória) magasabb kockázat igazolódott az elsődleges kompozit végpont (OR 1,15; 95% CI: 1,02–1,30); összhalálozás: (OR 1,25; 95% CI: 1,07–1,48); major CV esemény: (OR 1,16; 95% CI: 1,01–1,34); CV halálozás (OR 1,54; 95% CI: 1,21–1,95); stroke: (OR 1,29; 95% CI: 1,02–1,63) tekintetében a multivariábilis analízis során. A hypertoniára való

adjukáció során azonban – az összhalálozást kivéve – már nem volt szignifikáns a végpontkülönbség.

A $3,00$ g/nap alatti csoportot összehasonlítva a $4,00$ – $5,99$ g/nap becsült nátriumkiválasztó csoporttal (referenciakategória) magasabb kockázat igazolódott az elsődleges végpont (OR 1,27; 95% CI: 1,12–1,44); összhalálozás: (OR 1,38; 95% CI: 1,15–1,66); major CV esemény: (OR 1,30; 95% CI: 1,13–1,50); CV halálozás (OR 1,77; 95% CI: 1,36–2,31); stroke: (OR 1,37; 95% CI: 1,07–1,76) tekintetében, mely a hypertoniára való adjukációt követően is megmaradt.

A káliumkiválasztásra vonatkozó adatok

A becsült magasabb káliumürítésű csoportot összehasonlítva a $< 1,50$ g/nap csoporttal csökkent a kockázata az elsődleges végpontnak (összhalálozás és CV esemény). Az elsődleges végpontkompozit-gyakoriság (halálozás + major CV esemény) összefüggését a bevont résztvevők káliumkiválasztása szerint ($< 1,5$ (referencia); $1,50$ – $1,99$; $2,00$ – $2,49$; $2,50$ – $3,00$; $> 3,00$ g/nap becsült káliumkiválasztású csoportok) a 2. táblázat mutatja.

Alcsoport-analízis során a korábbi hypertonia, illetve kiindulási hypertonia ($> 140/90$ Hgmm) befolyásolja a magas nátriumkiválasztó csoportban a kompozit végponttal való összefüggést ($p = 0,02$, S). Szignifikáns kockázatemelkedés volt észlelhető a kiinduláskor hypertóniások és $6,00$ – $6,99$ g/nap (OR: 1,14, 95% CI: 1,00–1,30), vagy $\geq 7,00$ g/nap (OR: 1,21, 95% CI: 1,05–1,40), feletti becsült nátriumkiválasztóknál, ugyanakkor non-hypertóniásoknál nem volt szignifikáns összefüggés. Más alcsoportokban nem volt szignifikáns kapcsolat.

Kivéve az értékelésből a kiinduláskor is CV betegeket vagy kiinduláskor malignomában szenvedőket vagy akiknél a követés első évében eseményük volt a nátrium és kálium becsült ürítéssel végzett analízis során: érdemi változás nem volt az eredményekben. Ha az első két év követése során az eseményt elszenvedetteket is kivették az analízisből, akkor az alacsony (< 3 g/nap) nátriumkiválasztású csoportot összehasonlítva a közepes ($3,00$ – $5,99$ g/nap) csoporttal szignifikánsan megnőtt az elsődleges kompozit események száma (OR 1,26, 95% CI: 1,09–1,46). Hasonló analízis, mely 40,618 résztvevőt értékelt a magas becsült nátriumürítésű (≥ 6 g/nap) csoportot összehasonlítva a közepes kiválasztású csoporttal szintén emelkedett kompozit eseményszámot észleltek (OR 1,19, 95% CI: 1,06–1,34).

Értékelés

A nagy, nemzetközi prospektív kohorszvizsgálatban a nátrium és kálium becsült kiválasztás (bevitellel arányos) és az összhalálozás és CV kompozit kapcsolatát vizsgálták. A halálozás, illetve CV események legkisebb kockázatát a 3 – 6 g/nap becsült nátriumbevitel melletti csoportnál észlelték. A magasabb és alacsonyabb becsült nátriumbeviteli szint esetén is nőtt a kockázat, mely egy J alakú függvénygörbével jellemezhető (1. ábra).

1. táblázat. A becsült vizeletnátrium-kiválasztás összefüggése az elsődleges végpontkompozit-gyakorisággal (halálozás + major CV esemény)

Változók	Becsült nátriumkiválasztás (g/nap) szerinti csoportok				
	Referencia				
	<3,00	3,00–3,99	4,00–5,99	6,00–6,99	≥7,00
Résztvevő száma, n (%)	10 810 (10,6)	21 131 (20,7)	46 663 (45,8)	12 324 (12,1)	11 017 (10,8)
Halál vagy CV esemény száma, n (%)	462 (4,3)	662 (3,1)	1437 (3,1)	391 (3,2)	365 (3,3)
Univariáns analízis:					
Odds ratio – OR (95% confidencia-intervallum – CI)	1,24 (1,12–1,44)	0,96 (0,89–1,05)	1,00	1,07 (0,96–1,19)	1,18 (1,05–1,32)
Multivariáns analízisek:					
Primer analízis: OR (95% CI)	1,24 (1,12–1,44)	1,01 (0,98–1,09)	1,00	1,05 (0,94–1,17)	1,15 (1,02–1,30)
LDL:HDL arányt tartalmazó analízis: OR (95% CI)	1,30 (1,15–1,48)	1,00 (0,92–1,09)	1,00	1,06 (0,94–1,19)	1,18 (1,04–1,33)
Diétás faktorról végzett analízis: OR (95% CI) (kalóriabevitel, káliumbevitel, zöldség-gyümölcs)	1,19 (1,04–1,35)	1,00 (0,92–1,09)	1,00	1,06 (0,95–1,18)	1,15 (1,02–1,30)
Diétás faktor + vérnyomás faktorról végzett analízis: OR (95% CI)	1,19 (1,05–1,36)	1,00 (0,92–1,09)	1,00	1,03 (0,92–1,15)	1,08 (0,96–1,22)
Kiindulási CV előzménnyel kizártaival végzett analízis: OR (95% CI)	1,24 (1,07–1,42)	1,00 (0,91–1,10)	1,00	1,06 (0,95–1,19)	1,14 (1,01–1,29)
Malignomások kizárásával végzett analízis: OR (95% CI)	1,26 (1,11–1,42)	1,02 (0,96–1,11)	1,00	1,06 (0,95–1,18)	1,15 (1,02–1,29)
Nagyon alacsony kockázatú csoporttal (kizárva CV betegség, malignoma, dohányzás, diabetes) végzett elemzés: OR (95% CI)	1,62 (1,29–2,05)	1,07 (0,90–1,26)	1,00	1,15 (0,95–1,35)	1,14 (0,95–1,36)
Első évben eseményen átesettek kizárásával végzett analízis: OR (95% CI)	1,33 (1,17–1,52)	1,02 (0,93–1,13)	1,00	1,12 (0,99–1,27)	1,16 (1,01–1,33)
Első két évben eseményen átesettek kizárásával végzett analízis: OR (95% CI)	1,34 (1,14–1,57)	1,04 (0,93–1,16)	1,00	1,15 (1,00–1,32)	1,11 (0,96–1,28)

A magas nátriumkiválasztású csoport és a magas kockázat kapcsolata csak a hypertóniás betegeknél volt szignifikáns, mely a vérnyomás-adjúkációt követően megszűnt, mely azt sugallja, hogy magas nátriumbevitel okozta adverz események részben a fokozott nátriumbevitel vérnyomást növelő hatásával függ össze. Ezzel ellentétben az alacsony nátriumbevitel és emelkedett kockázat közötti kapcsolat – amely a hypertóniás és nem hypertóniás résztvevőknél is észlelhető volt – vérnyomásra adjukálva sem változott, mely felveti, hogy a vérnyomáson kívüli mechanizmusok játszhatnak szerepet.

A jelenlegi ajánlások a 1,5–2,4 g/nap nátriumbevitelt javasolják a nagyszámú rövid követési idejű, főként hypertóniás betegeknél végzett vizsgálatok során észlelt lineáris összefüggés a nátriumbevitel és vérnyomás, illetve vérnyomás és CV események alapján, következményesen a napi sóbevitel alsó biztonságos határértékének említése nélkül. Ugyanakkor ismert a nátrium kritikus szerepe az alapvető élettani folyamatokban és ismert a RAAS aktiválódása <3 g/nap nátriumbevitel esetén.

Számos vizsgálatban J alakú függvénnyel jellemezhető kapcsolat igazolódott a nátriumbevitel és a CV betegségek közt. Ezen vizsgálatokban többnyire a nagy CV kockázatú, illetve korábbi CV eseményen átesettek aránya magas volt, mely populációban reverz okként

a betegség vagy orvosi tanács alapján sómegszorítás okozta fokozott állapot rosszabbodással kell számolni. A PURE vizsgálatban a CV betegek alacsony számban fordultak elő, bár a diabetes és korábbi CV betegség sokkal gyakoribb volt az alacsony becsült nátriumkiválasztású csoportban, de az INTERHEART Modifiable Risk Score értékük hasonló volt, mint a mérsékelt csoportban.

A magas becsült káliumbevitelű csoportban alacsonyabb volt az elsődleges kompozit események gyakorisága. A fokozott káliumbevitel rizikócsökkentő hatása a vérnyomásra kifejtett hatás mellett markere is lehet az egészséges diétás mintázatnak (fokozott gyümölcs- és zöldségbevitel). Az összefüggés ereje gyengült a zöldség-gyümölcs fogyasztásra, illetve hypertóniára történt adjukációt követően.

A vizsgálat gyenge pontja, hogy a 24 órás vizeletnátrium-, -kálium kiválasztásra csak egyszeri mintából validált formulával számolt érték alapján következtetünk, kálium esetében az alacsonyabb értékek miatt még kevésbé lesz megbízható a becslés. A vizsgálatban különböző mennyiségű nátriumot fogyasztó csoportokat vizsgáltak, de nem történt intervenció csökkentett sófogyasztással, így nincs direkt adat az ez irányú klinikai végkimenetelről.

2. táblázat. A becsült vizeletkálium-kiválasztás összefüggése az elsődleges végpontkompozit (halálozás + major CV esemény) eseményekkel

Változók	Becsült káliumkiválasztás (g/nap)				
	<1,5 (referencia)	1,50–1,99	2,00–2,49	2,50–3,00	>3,00
Résztvevő száma, n (%)	14 262	31 466	30 956	17 171	8032
Halál vagy CV esemény száma, n (%)	573 (4,0)	1050 (3,3)	942 (3,0)	522 (3,0)	227 (2,8)
Univariáns analízis:					
Odds ratio – OR (95% konfidenciaintervallum – CI)	1,00	0,92 (0,81–1,04)	0,89 (0,78–1,01)	0,91 (0,79–1,05)	0,83 (0,71–0,98)
Multivariáns analízisek:					
Primer analízis: OR (95% CI)	1,00	0,86 (0,77–0,97)	0,81 (0,73–0,91)	0,86 (0,75–0,98)	0,78 (0,67–0,91)
LDL:HDL arányt tartalmazó analízis: OR (95% CI)	1,00	0,86 (0,77–0,97)	0,81 (0,72–0,91)	0,84 (0,74–0,96)	0,80 (0,68–0,94)
Diétás faktorról végzett analízis: OR (95% CI) (kalóriabevitel, káliumbevitel, zöldség-gyümölcs)	1,00	0,89 (0,79–1,00)	0,84 (0,74–0,94)	0,88 (0,77–1,00)	0,81 (0,69–0,96)
Diétás faktor + vérnyomás faktorról végzett analízis: OR (95% CI)	1,00	0,89 (0,80–1,00)	0,86 (0,77–0,97)	0,92 (0,80–1,05)	0,86 (0,73–1,02)
Kiindulási CV előzménnyel kizárta végzett analízis: OR (95% CI)	1,00	0,87 (0,77–0,98)	0,79 (0,70–0,90)	0,87 (0,75–1,00)	0,76 (0,66–0,92)
Malignomások kizárásával végzett analízis: OR (95% CI)	1,00	0,87 (0,78–0,97)	0,81 (0,72–0,90)	0,86 (0,75–0,98)	0,78 (0,66–0,92)
Nagyon alacsony kockázatú csoporttal (kizárva CV betegség, malignoma, dohányzás, diabetes) végzett elemzés: OR (95% CI)	1,00	0,72 (0,60–0,85)	0,71 (0,59–0,86)	0,77 (0,61–0,96)	0,70 (0,53–0,92)
Első évben eseményen átesettek kizárásával végzett analízis: OR (95% CI)	1,00	0,89 (0,79–1,00)	0,80 (0,71–0,91)	0,81 (0,70–0,94)	0,77 (0,65–0,92)
Első két évben eseményen átesettek kizárásával végzett analízis: OR (95% CI)	1,00	0,85 (0,74–0,98)	0,74 (0,63–0,86)	0,79 (0,67–0,94)	0,75 (0,62–0,92)

Összefoglalás

A nagy, nemzetközi prospektív kohorszvizsgálatban a nátrium és kálium becsült kiválasztás (bevitellel arányos) és az összhálózás és cardiovascularis kompozit kapcsolatát vizsgálták. A halálozás, illetve cardiovascularis események legkisebb kockázatát a 3–6 g/nap becsült nátriumbevitel melletti csoportnál észlelték. A becsült káliumkiválasztást vizsgálva a <1,5 g/nap ürítéshez képest nagyobb káliumkiválasztás a kompozit végpont kockázatának csökkenésével járt.

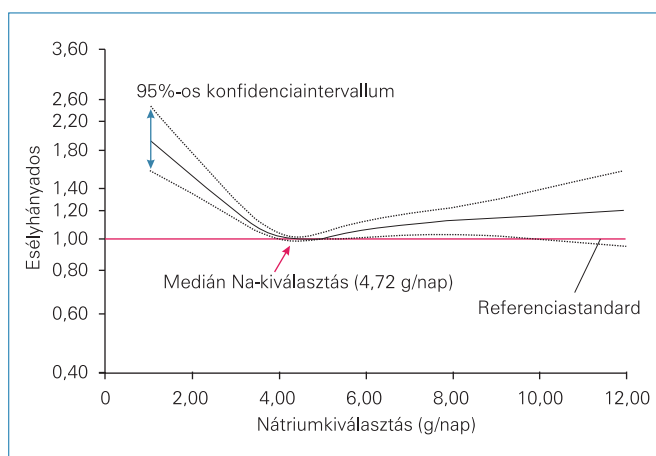
Forrás: Martin O'Donnell, MB, PhD, Andrew Mente, PhD, Sumathy Rangarajan, et al. for the PURE Investigators: Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events N Engl J Med 2014; 371: 612–623 August 14, 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1311889, <http://www.nejm.org>

dr. Várallyay Zoltán

Karolina Kórház, Belgyógyászati Mátix,
Kardiopulmonológiai Egység;

9200 Mosonmagyaróvár, Régi Várház tér 2–4.

E-mail: vzoles@freemail.hu



1. ábra. Becsült nátriumkiválasztás és a mortalitás vagy CV események kockázata. Minden pontérték korrigált a kor, nem age, sex, geográfiai régió, képzettségi szint, származás, alkohol, BMI, dohányzás, diabetes vagy CV események előzmény szerint. A szaggatott vonalak a 95%-os konfidenciaintervallumot jelentik. A piros vonal a referenciastandard. Ha a becsült nátriumkiválasztást konvertálni akarjuk, a nátriumbevitelre 2,5 szorzószámot alkalmazhatunk

REFERÁTUM

Az orvosi vizsgálatkor mért és az ambuláns vérnyomás-monitorozás során mért nappali vérnyomás különbsége magas vérnyomásban szenvedő személyekben. Az életkor és a rendelői vérnyomás hatása

[Clinic Versus Daytime Ambulatory Blood Pressure Difference in Hypertensive Patients. The Impact of Age and Clinic Blood Pressure. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Segura J, Oliveras A, Martell N, García-Puig J, Williams B. *Hypertension* 2017;69(2):211-9. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08567>]

A betegvizsgálatkor mért vérnyomás általában magasabb az ambuláns vérnyomás-monitorozáskor mért vérnyomásnál a hypertóniában szenvedő betegeknél, de az utóbbi években végzett egyes tanulmányok alapján kétségbe vonták ezt a megfigyelést, arra utalva, hogy a két vizsgálómódszer során mért vérnyomás arányát az életkor nagymértékben befolyásolja. A spanyolországi ambuláns vérnyomás-monitorozási adatbázis alapján vizsgálták az orvosi vizsgálatkor és az ambuláns monitorozás során nappal mért értékek életkor szerinti eltéréseit 104 639, hypertóniában (az orvosi rendelőben mért szisztolés/diasztolés vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm vagy magas vérnyomás miatt kezelt) szenvedő páciensen az alapellátás körülményei között, tág életkori határok között. Az életkornak, a cardiovascularis változóknak és a rendelőben mért vérnyomásnak a rendelői – nappali vérnyomás különbségre gyakorolt hatásának az elemzésére egy többváltozós regressziós modellt építettek fel az átlagos vérnyomások különbsége, a fehérköpeny-hypertónia (a rendelői vérnyomás magas, a nappali vérnyomás normális) és az álcázott hypertónia (normális rendelői és magas nappali vérnyomás) esetére. A legtöbb beteg esetében minden életkorban a rendelői vérnyomás átlaga magasabb volt, mint a nappali vérnyomás átlagos értéke. A páciensek mintegy 36,7%-ánál fehérköpeny-hypertóniát (a kategóriába sorolt személyek 50%-ánál 140–159 Hgmm-es rendelői szisztolés vérnyomás volt észlelhető), 3,9%-ánál álcázott magas vérnyomást (a kategóriába sorolt személyek 18%-ának a rendelői szisztolés vérnyomása 130–139 Hgmm volt) állapítottak meg. A vérnyomáskülönbségek mennyiség vagy kategória szerinti eltérését csak 0,1–1,7%-ban magyarázta meg az életkor ($p < 0,001$). Általánosságban a rendelői vérnyomás $\geq 20\%$ -ban volt felelős a vérnyomáskülönbségekért ($p < 0,01$). A mindennapi gyakorlat körülményei között végzett, nagyszámú betegre vonatkozó klinikai vizsgálat eredményei alapján az orvosi rendelőben mért vérnyomás alapján a páciensek $>40\%$ -a nem megfelelő vérnyomás-kategóriába került besorolásra. Ezt a helytelen besorolást jelentéktelen mértékben befolyásolta az életkor, és az emelkedett-nor-

mális, illetve az 1. fokozatú hypertóniára volt a legjellemzőbb. Az eredmények megerősítik, hogy a mindennapos gyakorlat körülményei között a vérnyomás megfelelő besorolásához igen fontos a vérnyomás-monitorozás elvégzése.

A húgysav összefüggést mutat a gyulladással, a coronariák microvascularis diszfunkciójával és a kedvezőtlen kimenetellel posztmenopauzás nőkben

[Uric Acid Is Associated With Inflammation, Coronary Microvascular Dysfunction, and Adverse Outcomes in Postmenopausal Women. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, Gulati R, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. *Hypertension* 2017;69(2):236-42. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436>]

A húgysav a posztmenopauzás nőkben a coronariabetegségnek az egyik kockázati tényezője, azonban nem egyértelmű, hogy milyen összefüggés áll fenn a gyulladás és a coronariák szintjén kimutatható endothelialis diszfunkció (coronary endothelial dysfunction, CED) között. A tanulmány célja a szérum húgysavszint (serum uric acid, SUA), a gyulladásos paraméterek és a CED közötti összefüggés vizsgálata volt. A prospektív kohorsztanulmányban 229 posztmenopauzás nő vett részt, akiknél meghatározták a SUA-szintet, a C-protein-szintet nagy érzékenységgű módszerrel (hsCRP), a neutrophilszámot, a vizsgálati személyek diagnosztikus katéterezése során nem volt kimutatható obstruktív coronariabetegség, a coronaria microvascularis funkciót az intracoronariásan adott acetilkolinra mutatott coronariaáramlás változása alapján ítélték meg. A páciensek átlagos életkora 58 év (interkvartilis határértékek 52–66 év) volt. A vizsgálati személyek 48%-ának volt hypertóniája, 5,6%-ának 2-es típusú diabetes mellitusa, 61,8%-ának hyperlipidaemiája. A posztmenopauzás nők 59%-ánál állapítottak meg CED-t. Az átlagos húgysavszint 280 ± 77 $\mu\text{mol/l}$ volt. Azokban a posztmenopauzás nőkben, akiknél CED-t mutattak ki a SUA szignifikánsan magasabb volt, mint CED hiányában (292 ± 77 versus 262 ± 77 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,02$). Szignifikáns mértékű összefüggés állt fenn a SUA és az acetilkolinra bekövetkező coronariaáramlás változásának százalékban kifejezett változása között ($p = 0,009$), a korreláció többváltozós elemzés során is megmaradt. A SUA szignifikáns összefüggésben volt a neutrophilszámmal ($p = 0,02$), a hsCRP-szinttel ($p = 0,006$) akkor, ha CED volt kimutatható, a CED hiányában azonban nem. A SUA posztmenopauzás nőkben összefüggést mutat a CED-vel, ami lehet, hogy a gyulladással kapcsolatos. A vizsgálat eredményei alapján a posztmenopauzás nőkben a SUA- és a coronaria-atherosclerosis korai szakasza között összefüggés állhat fenn.

dr. Vályi Péter

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló a MANET 2017. évi nagygyűléséről

Tisztelt Olvasó!

A Magyar Nephrologiai Társaság XXXIV. Nagygyűlését 2017. október 26–28. között tartottuk Siófokon. A nagygyűlés elnöki feladatait dr. Barna István vállalta, a kongresszus titkára dr. Haris Ágnes volt.

A fenti száraz tények mögött rengeteg munka, telefon, megbeszélés bújik meg. A kongresszus után visszatekintve elmondhatjuk, hogy a szervezők kiválóan teljesítették a feladatot, megtalálták a helyes arányokat az elmélet, a gyakorlat és az oktatás között.

A kongresszus logisztikai feladatait az Expert-Quality Kongresszusi és Utazási Iroda munkatársai végezték, Szalma Márta vezetésével.

Köszönjük a kiváló tudományos programot, és azt, hogy volt alkalom a kötetlen beszélgetésekre, a kollégák munkájának, érdeklődésének megismerésére is.

dr. Reusz György,

a Magyar Nephrologiai Társaság elnöke

Társaságunk éves konferenciája az idén is ünnepélyes megnyitóval és díjátadásokkal kezdődött. A vezetőség prof. dr. Markus Kettelert választotta a Magyar Nephrologiai Társaság tiszteletbeli tagjává. Ketteler professzor a németországi Coburgban dolgozik, legfőbb szakterülete a csontanyagcsere-rendellenességeinek, az uraemiás állapotban kialakuló vasculáris kalcifikációnak, a D-vitamin szerepének a kutatása. A MANET legrangosabb kitüntetését, a Korányi Sándor-díjat prof. dr. Iványi Béla kapta. Iványi professzor a kitüntetés átvételét követően tartott előadásában bemutatta a szakmai sikerekben rendkívül gazdag életútját, azt, hogy hogyan jutott egyre közelebb a beültetett vese kilökődésekor észlelhető biopsziás elváltozások azonosításához és dokumentálásához. A „Magyar Nephrológia Történetéért Díjat” társaságunk főtítkára, dr. Kárpáti István vehette át, a Magyar Vese-Alapítvány életműdíjában dr. Mátyus János részesült. Az ERA-EDTA National Grant-díjazottja Pap Domonkos. A 2016-os év „Legkiemelkedőbb nefrológiai tudományos közleménye” alap kutatásban dr. Hosszú Ádám és munkacsoportja, klinikai kutatásban dr. Cseprekál Orsolya és munkacsoportja tollából született, tudományos közleményükért elismerő oklevelet kaptak dr. Kaucsár Tamás, dr. Molnár Gergő Attila, dr. Sélley Eszter és dr. Kun Szilárd. A Kutatásfejlesztési pályázatok nyertese dr. Deák György, Pap Domonkos és Szkibinszkij Edgár. A MANET Oktatási Bizottságának elismerése az „Év legkiemelkedőbb nefrológiai továbbképző közleménye” díj, melyet dr. Nemcsik János és dr. Haris Ágnes vehettek át munkacsoportjaik nevében. Az Ifjúsági Bizottság „Nas István Ifjúsági díját” dr. Cseprekál Orsolya kapta, a 2016-os kongresszus Legjobb előadás/poszter különdíját dr. Kulcsár Dalma és dr. Lénárt Lilla vehették át, a Magyar Vese-Alapítvány Taraba István-díját ez évben dr. Borda Bernadettnek ítéltek. A Magyar Vese-Alapítvány „Kiválósági központ” elismerésben a Szent Margit Kórház Nephrológiai Központja részesült.



Barna István, a kongresszus elnöke

Idei kongresszusunk sikerét a résztvevők nagy száma, 380 fő, a nyolc főtémába sorolt 36 orvosi előadás, további 25 szabad előadás és 17 poszterprezentáció, hét szimpózium, emellett 26 szakdolgozói előadás fémjelezte. A főtémák előadásából megtanulhattuk, hogy a *Staphylococcus aureus* okozta súlyos glomerulonephritis kezelése elsősorban a célzott antibiotikus terápián alapul (dr. Mátyus János), továbbá, hogy a modern diagnosztikai szemléletet követve a fiatal, szteroidrezisztens nephrosis szindrómás betegekben podocyta-génmutációk irányában genetikai analízis végzendő, hogy az idiopathiás membranous nephropathiás betegek mintegy 70%-ában pozitív anti-PLA2R antitest prognosztikus a terápiás hatékonyság



Kárpáti István főtítkárral a MANET történeti díját veszi át Radó professzortól

vonatkozásában, és hogy a jövőben a vizeletben mért podocin-mRNS a podocyták állapotára utaló markerként lesz majd használható (dr. Bajcsi Dóra). Előadás hangzott el a rituximab hatékonyságáról ANCA-vasculitis relapszusal járó eseteiben, membranós nephropathiában és a szteroidrezisztens nephrosis szindrómákban, illetve terapiarezisztens lupus nephritisben (dr. Haris Ágnes). A nagy érdeklődésre számot tartó klinikopatológiai szekció a metabolikus szindróma okozta vesekárosodás patológiáját demonstrálta. A bevezető előadásból megtudtuk, hogy a jelenleg rendelkezésre álló kutatási eredmények alapján a podocyták, a mesangium és a glomerulus bazálmembrán-károsodását a kisiklott anyagcsere talaján fellépő inflammatorikus citokintermelődés indukálja (prof. dr. Nagy Judit). Ezt követően színes esetbemutatók példázta az obesitas, diabetes, hypertonia és hyperlipidaemia talaján fellépő vesekárosodások patológiáját.

A vesebetegséggel járó csontanyagcsere-zavar az idei konferencián „slágertémának” bizonyult, az elhangzott előadások széles spektrumot foglaltak magukban. Nagyszerű prezentációt hallhattunk az FGF23 szerepéről a veseelégtelen betegek cardiovascularis állapotának romlásában; a balkamra-hypertrophia, a ritmuszavarok, az öregedés felgyorsulása és a D-vitamin-hiány kialakulásában (prof. dr. Szabó András), a foszfátkötő gyógyszerként alkalmazott kalcium-bevitel lágyrész-kalcifikációt előidéző és ezáltal életkilátást rontó szerepéről (dr. Ambrus Csaba), és részletesen bemutatásra került az új CKD-MBD szakmai irányelv is (dr. Ladányi Erzsébet). Hamarosan új gyógyszerrel bővül a terápiás paletta a szekunder hyperparathyreosis kezelési lehetőségeként az etelcalcetid parenteralis készítménnyel (dr. Tislér András), és bár egyértelmű szakmai állásfoglalás még nem áll rendelkezésre, bővülnek a lehetőségek a vesebetegséggel élők osteoporosisának kezelésére is, ami a magas mortalitással járó, átlagpopulációhoz képest 2–4× gyakoribb csonttörések megelőzését szolgálja (dr. Csiky Botond).

Felnőtt nefrológusok számára fontos adatokat hallhattunk a gyermekkorban manifesztálódó cystinosis klinikumáról, és arról, hogyan kell a felnőttkorba lépő betegeket átvinnünk a gyermekgyógyásztól (prof. dr. Szabó Attila). Információt nyerhettünk a genetikai ismeretek bővüléséről (prof. dr. Reusz György), a HUS genetikai hátteréről (prof. dr. Prohászka Zoltán), és HUS-ban szenvedő beteg transzplantációjáról (dr. Rempert Ádám). Jövőbe tekintő előadás fog-



Pap Domonkos, az ERA-EDTA National Grant kitüntetettje

lalkozott azokkal a gondolatokkal, hogyan alakul majd át a gyógyítási folyamat akkor, amikor lehetővé válik az individuális patomechanizmus követése az egyes szervek mikrocirkulációjának, regionális permeabilitásának, anyagcseréjének, a szabályozó hormonoknak és citokinkoncentrációknak a mérésére, vagy akár a glomerulusszám és a GFR meghatározására (prof. dr. Rosivall László).

Az élődonoros vesetranszplantáció elősegítését szolgáló párosított donáció gyakorlatát külföldi vendégelőadó ismertette (prof. dr. Ondrej Viklicky). A napjainkban rendelkezésre álló tapasztalatok alapján a vesedonáció veszélye elenyésző, 300 donor közül egy esetben áll fenn veseelégtelenség kialakulásának kockázata, a mortalitás rizikója azonban ekkor sem fokozott (dr. Wagner László). Az élődonoros transzplantációk sikerességét, a vese graft és a recipiens hosszú távú túlélési eredményeit az optimális donor-recipiens párosítással lehet javítani (dr. Rempert Ádám).

A konferencia több szekciójában hallhattunk az idős vesebetegek problémáival foglalkozó előadásokat. Ismertetésre került a nemrégiben magyarul is publikált szakmai ajánlás, mely a 45 ml/min alatti GFR-rel bíró idősök társbetegségeit, fizikai állapotukat és funkcionális készségeiket figyelembe vevő pontrendszerek alkalmazásával segíti a klinikusokat annak meghatározásában, milyen életkilátás várható idős betegünk esetében, és ennek ismeretében célszerűbb-e dialíziskezelést indítani vagy a konzervatív terápia folytatása biztosít magasabb életminőséget (dr. Ladányi Erzsébet, dr. Dolgos Szilveszter). Ugyanakkor arról is hallhattunk előadást, hogy a 80 év feletti betegek HD ércsatlakozásának kialakítása is sikeresen kivitelezhető (dr. Gáspár Renáta), a HD-hatékonyság csoportjukban jó, hidráltási állapotuk a fiatalokéval megegyező, anémiájuk jól kezelhető (dr. Rikker Csaba). Kiemelendő fontos annak a lehetőségnek a megteremtése, hogy betegeink az individuális szempontok, életcélok és az életminőség figyelembevételével választhassák meg a számukra legmegfelelőbb kezelést (dr. Polner Kálmán).

Szakmai tevékenységünk újabb mérföldkövéhez értünk azáltal, hogy dr. Kulcsár Imre főorvos és munkacsoportja elkészítette és bemutatta a Dialízis Regisztert. A hamarosan elérhető online program segítségével minden dialízisre kerülő beteg sorsa nyomon követhető, a vesepótló kezelést igénylők epidemiológiai adatai elektronikusan, napra készen nyilvántarthatók. A 2016-ban (még papír alapon) dokumentált statisztikai elemzés alapján a vesepótló kezelésben



A díjátadó után. Középen Iványi Béla, a MANET Korányi-díjasa, és Mátyus János, a Magyar Vese-Alapítvány életműdíjasa

részesülők száma tavaly 11 743, az új betegek száma 4803 volt. Megdöbbentő adat, hogy a krónikus veseelégtelenség miatt programba került betegeknek csak a 67%-a, az összincidens betegek mindössze 61%-a érte meg a 91. napot. Az átlagéletkor 62 év, 75 évesnél idősebb a betegek 22%-a. A PD penetrancia 13%. Transzplantációs várólistán 1073 beteg szerepel, közülük 964-en dializáltak, a PD-s betegek 27,5%-a, a HD-kezeltek 13%-a. 2016-ban 349 veseátültetésre került sor, ennek 10%-a volt élődonoros, hat beteg kombinált vese és pancreas transzplantációban részesült. Napjainkban, hazánkban mintegy 3500 ember él átültetett vesével (dr. Kulcsár Imre).

A veseelégtelenséggel élők életkilátását és életminőségét nemcsak gyógyszerterápiás és vesepótló kezelésük határozza meg, de alapvetően befolyásolja azt a betegoktatás (dr. Haris Ágnes) és a megfelelő beteg-egüttműködés megnyerése is (dr. Kóbor Krisztina). Mind az enyhébb stádiumú krónikus veseelégtelenséggel élők, mind a dializált betegek fizikai aktivitása jelentősen elmarad a nem vesebeteg populáció aktivitásához képest. Ugyanakkor a fizikai inaktivitás a megnövekedett cardiovascularis kockázat előjelzője, dializáltakban a mortalitás rizikótényezője (dr. Schneider Károly). Vesebetegek rehabilitációja irányában elkötelezett gyógytornász a fizikai aktivitás fontosságának tanításával, egyéni edzésprogram kialakításával, csoportos mozgásterápia megszervezésével jelentős mértékben hozzájárulhat a betegek életminőségének javításához (Király Enikő).

A Kongresszus szombati, Továbbképzési Napjának kiemelkedő programja volt a kardiológusok és nefrológusok együttműködését bemutató szekció. Kiváló előadást hallhattunk a szívelégtelenség epidemiológiájáról és optimális kezeléséről, amely a lehető legkisebb dózisu, folyadékretenciót megszüntető diuretikus terápiával indítandó, emellett tartalmaznia kell az ACEI/ARB neurohormonális blokádot és a β -blokkoló tolerálhatóságig emelt dózist (prof. dr. Tomcsányi János). A NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelen betegek 30–40%-a 30 ml/min GFR-rel rendelkezik, esetükben rendkívül gyakori a diuretikumrefrakter állapot (dr. Szegedi János). Az oedema eltávolításának hatékony módja a hemodialízis ultrafiltráció, azonban ettől kíméletesebb a PD-vel végzett folyadékeltávolítás, mely során javul a volumenstátusz, a balkamrafunkció, a neurohormonális aktiváció, ugyanakkor sokáig megtartott marad a reziduális veseműködés is (dr. Zakar Gábor). A szívelégtelen betegek PD-kezeléséhez előnyös technikai



Ondrej Viklicky professzor

megoldásnak ígérkezik a Tenckhoff-katéter Seldinger-technikával végzett implantációja (dr. Pistai Miklós).

A hallgatóság számára a napi klinikai gyakorlatban alkalmazható információval szolgáltak a diabeteses vesebetegek kezelésére vonatkozó előadások, mint például az elhízott diabetesesek testsúlycsökkenését elősegítő és renoprotektív hatású empagliflozin (dr. Barna István), illetve a liraglutid cardiovascularis és renalis károsodást mérséklő hatása (prof. dr. Wittmann István). Előadást hallhattunk a cardiovascularis prevenció irányelvek alapján megtervezett ARB alapú személyre szabott terápiáról (prof. dr. Ábrahám György), a krónikus vesebetegek vaspótlásának modern szemléletéről (prof. dr. Balla József), a hyperlipidaemia kezelésének jelentőségéről és modern terápiás elveiről (dr. Havasi Anett), a direkt orális antikoagulánsok vesebetegekre vonatkozó alkalmazhatóságáról (dr. Finta Ervin), a metformin adagolásának újabb szempontjairól (prof. dr. Kovács Tibor), a köszvény terápiájáról (dr. Pintér István), továbbá olyan modern kezelési lehetőségről, mint az immunmodulációt is előidéző Cytosorb-kezelés (prof. dr. Balla József).

Élénk érdeklődés és vita kísérte a gazdag témaválasztású szabad előadásokat és poszttereket. A Zakar főorvos úr által szervezett szakdolgozói szekciókban szakápolóink ismét bizonyítottak, a nagyszerű előadásokat érdeklődő hallgatóság fogadta. A szakápolói szekció befejezéseként még Bálint-csoportos foglalkozás is belefért a programba.

Évenkénti kongresszusunk fontos programja a társaság közgyűlésének megtartása. Az elnöki köszöntőt követően meghallgathattuk a társaság munkáját részletesen áttekintő főtitkári beszámolót (dr. Kárpáti István), a Szakmai Kollégium beszámolóját (prof. dr. Wittmann István), a Nemzeti Veseprogram beszámolóját (prof. dr. Reusz György) és a Magyar Vese-Alapítvány beszámolóját (prof. dr. Rosivall László). Ezután a társaság tagjai megszavazták a MANET Alapszabály módosítását, mely szerint a jövő évi vezetőségválasztást követően 2–2 éves időtartamra kerül megválasztásra a MANET soros és a négyéves periódus 3. és 4. évében funkcionáló elnöke.

A 2017. évi MANET kongresszus méltó módon prezentálta nefrológustársadalmunk tudományos tevékenységét, élményekkel és új információkkal gazdagodva búcsúzhattunk Siófoktól.

dr. Haris Ágnes

AZ ORVOSTUDOMÁNY TÖRTÉNETE

Richard Bright, a híres angol nefrológus utazásai Bécsről Pécsig

NAGY Judit¹, KÉKES Ede², SONKODI Sándor³, KISS István⁴

¹PTE, KK II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

²Magyar Hypertonia Társaság, Budapest

³SZTE, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Nephrológia-Hypertonia Centrum, Szeged

⁴Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport; Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrológia-Hipertónia Profil és Aktív Geriátriai Részleg; B. Braun Avitum Dialízishálózat, 1. sz. Dialízisközpont, Budapest

Richard Bright, a világhírű brit nefrológus rendkívül sokoldalú és sokirányú érdeklődésű tudós volt.

Jelen tanulmányunkban bemutatjuk rövid tudományos életútját és fontosabb nefrológiai megfigyeléseit. Bemutatjuk továbbá az 1818-ban publikált útleírását, amelyekben az európai és ezen belül a bécsi és a magyarországi utazásairól ír. Végül a pécsi Irgalmasrendi Kórházban tett látogatásának emlékét idézzük fel; abban az épületben járt, amely később a Hámosi Árpád vezette nefrológiai profilú II. Sz. Belgyógyászati Klinikának adott helyet. Az épületben tábla őrzi Richard Bright emlékét, amelyet a Pécsi Orvostudományi Egyetem és a Magyar Nephrológiai Társaság állíttatott.

Richard Bright rövid életrajza és legfontosabb nefrológiai megfigyelései

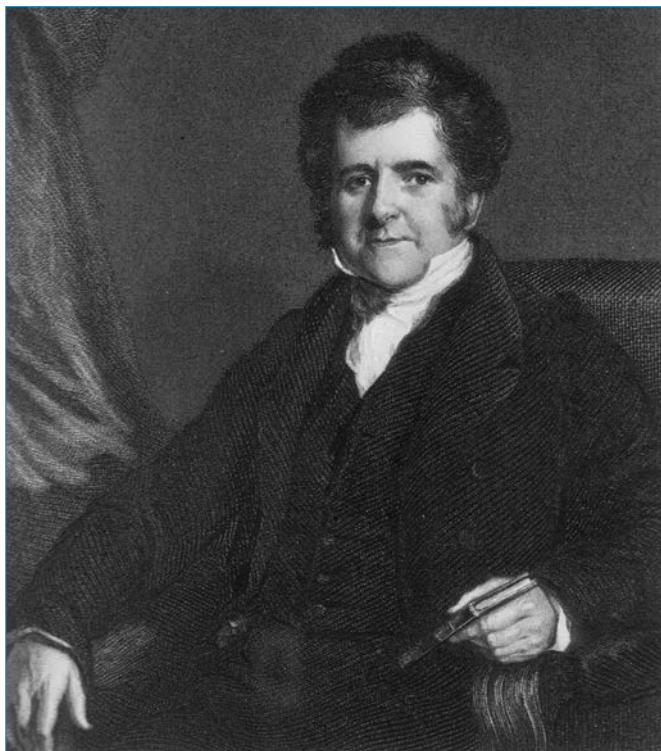
Richard Bright 1789-ben született Bristolban. Egyetemi tanulmányait 1808-ban az edinburghi egyetemen kezdte, ahol kezdetben filozófiát hallgatott, majd orvosi stúdió-mokkal folytatta. Néhány évig Londonban és Cambridgeben is tanult. Tanulmányait Edinburghban fejezte be, ahol 1813-ban az orbánc infektológiai hatásaival foglalkozó disszertációval doktorált. Ezt követően még két fél évet töltött Cambridge-ben, ahol az orvostudomány mellett földrajzzal és természetrajzzal is foglalkozott. Felnőttkori portréja az 1. ábrán látható. 1819-ben végleg letelepedett Londonban, ahol asszisztensként, majd primariusként dolgozott a világhírű Guy's Hospitalben. 1827-ben jelent meg legnevezetesebb műve, ami fordulópontot jelentett a vesebetegségek jobb megismerésében (1). Ebben a könyvben közel 100 oldalon 24 vesebeteg történetét dolgozta fel, részletesen ismertetve a klinikai képet és a boncolási leletet. Az eseteket saját illusztrációkkal mutatta be. Megfigyelései alapján kimutatta az oki összefüggést az oedema, az albuminuria és a vesebetegség között, és elsőként tett különbséget renalis és cardialis oedema között. A szakirodalomban a glomerulonephritist ma is „Bright-kórként” említik. A vesebetegek számára a Guy's Hospitalben 1842-ben egy külön osztályt is létesített. Tudományos munkássága nem szorítkozott csak a vesebetegségekre, ennek ismertetése azonban meghaladná közleményünk célkitűzéseit.

A magyarok gyorsan felismerték Bright úttörő munkásságát a vesebetegségek területén (2–12). 1842 és 1847

között négy közlemény is megjelent az Orvosi Társaságban, amelyekben a róla elnevezett Bright-kór részletes klinikopatológiai képét ismertetik (10–13). Korányi Sándor neves nefrológusunk könyvében egy teljes fejezetet szentelt Bright megfigyeléseinek (8).

Richard Bright európai utazásai

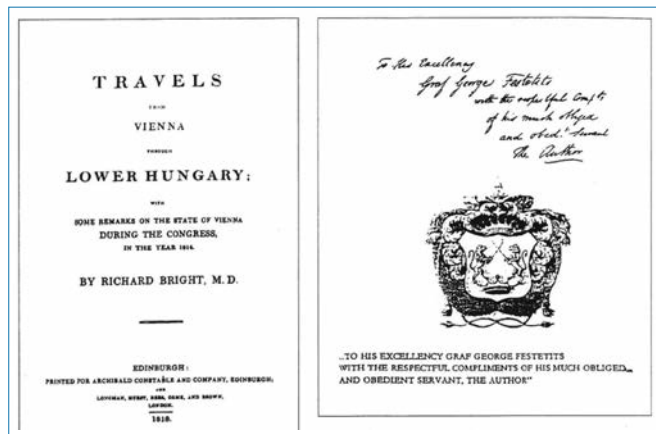
Az orvosi tanulmányok mellett különösen érdekelték Brightot az utazások. 1814-ben a híres bécsi kongresszus évében hosszú európai tanulmányútra indult, amelynek során a bécsi orvosi iskola és a pesti egyetem is felkeltette az érdeklődését. Európai utazásairól több külföldi és magyar közlemény is beszámol (13–24). Schulteis 1964-ben az *Orvosi Hetilapban* közölt cikkében részletezi Bright bécsi útját, ahol az angol orvos hosszabb időt is eltöltött; szemészeti kurzuson is részt vett, találkozott Napóleon fiával, megnézte a híres bécsi porcelángyárat és többek között az udvari könyvtárat is meglátogatta. Bright megfigyeléseit útleírásában részletezte (20). Nem érdektelen benne Brightnak az a megjegyzése, hogy a kor leghíresebb bécsi orvosai nem osztrák születésűek! (20). Bécs után felkereste Hollandiát, Belgiumot, Németországot és két alkalommal hazánkat is. „Útikönyvében, írja Süle az *Orvosi Hetilapban*, részletesen leírta a beutazott vidékek természet-, földrajzát, gazdasági és kulturális életét, a közigazgatás és igazságszolgáltatás helyzetét, sőt a nevezetesebb történelmi tudnivalókat sem hagyta említés nélkül. A látottakat sokszor éles kritikával illette” (25).



1. ábra. R. Bright arcképe (Say TR festménye)

Richard Bright magyarországi utazásai

„Magyarország régóta vonzott – írja –, nem annyira az orvosi élet és az egészségügyi viszonyok érdekeltek, mint inkább a gazdasági és a kulturális élet, az ország természetrajza és földrajza” (26). Útja során hosszú időt töltött a Festetich családnál Keszthelyen. Megismerte a Gazdasági Intézetet, a Georgikont és az akkor már 15 000 kötetes keszthelyi könyvtárat is. Utazásáról saját kezűleg illusztrált terjedelmes útleírásban számolt be (26). A könyv egyik eredeti példányát a Festetich családnak dedikálta keszthelyi látogatása emlékére. A 2. ábra a könyv első oldalát mutatja a szerző dedikációjával. A könyv a keszthelyi Helikon könyvtárban jelenleg is megtekinthető. Bright útleírásában külön megemlékezik a magyarok vendégszeretetéről, amelyet útja során mindenütt tapasztalt (26). Terjedelmes útleírására számos hazai reakció született. A legkorábbi értékelés *Trattner*től származik (2). Egyetértett Bright kritikájával például a rendkívül rossz körülményekről a börtönökben és a parasztok nehéz helyzetéről. Feltételezte azonban, hogy Bright információi részben mendemondákból származtak és sokszor nem tükrözték a valóságot. 1970-ben a Bright-könyv egy részét lefordították magyarra, melyet *Szerecs* külön könyvecskében publikált (14). *Honti* több közleményben is megemlékezett Richard Bright-ról (3, 11, 15, 17, 18) és összehasonlítja Bright, *Brown* és *Paget* magyarországi utazásait. *Honti*nak azt a munkáját külön szeretnénk kiemelni, amelyben Brightnak a *pesti egyetemi látogatása* során tett megfigyeléseiről számolt be (18). Látogatása alatt négy fakultáson nézett körül: filozófia, orvostudomány, jogtudomány és teológia. Az orvoskaron az előadások majdnem mind latin nyelven folytak. Azok a sebészek tanultak magyar nyelven egy kétéves által-



2. ábra. R. Bright Magyarországról írt könyvének példánya a keszthelyi Helikon könyvtárban. A: az első lap, B: R. Bright dedikációja a Festetich családnak



3. ábra. Az Irgalmasrend egyetlen nagy betegszobája Pécsen (J. Schick fotója)

nos kurzuson is, akik vidéken vagy kis városban tervezték praktizálásukat. Bright részletesen bemutatja azt a kurzust, amit az orvostanhallgatóknak öt év alatt kell elvégezni, aminek a végén diplomát szereznek:

- Első év. Anatómia, kémia, botanika, természetrajz, általános kórtan és sebészet.
- Második év. Fiziológia, részletesebb anatómia, műtétek elmélete sebészeti eszközök és szülészet.
- Harmadik év. Patológia, belgyógyászat és szembetegségek.
- Negyedik év. Akut és krónikus betegségek terápiája, klinikai előadások belgyógyászatból és sebészetből, végül állatorvosi ismeretek, amelyeket azonban el lehet halasztani az ötödik évig vagy a tanulmányok befejezéséig, de még a diploma átvétele előtt el kell végezni.
- Ötödik év. Folytatják a speciális terápiát és klinikai tanulmányokat, jogtudományt és közegészségtani ismereteket hallgatnak.

A vizsgák szigorúak voltak, a jelölt bemutatja klinikai jártasságát, ezt megelőzően az említett kurzusban szereplő ismereteknek bizonyos fokát kell elsajátítani, amelyre osztályzatokat kapnak.

Az egyetem, Bright szerint, Pest nagy előnyére szolgál, mert hozzájárul a lakosság számszerű növekedéséhez és általánosan terjeszti a lakosság közt az irodalmi ízlést és szellemet. *Korbuly* (16) Bright úti leírásairól írott méltatásában ki-



4. ábra. A: Emléktábla R. Bright pécsi látogatásának 170. évfordulójára az Irgalmasrendi Kórház helyén létrejött Pécsi Orvostudományi Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika folyosóján. B: Nowotarski Istvánnak R. Brightról készült bronzérme az emléktáblán (Hengl János fotója)

emeli, hogy a szerző magyarországi útja előtt részletes előkészületeket tett, ennek tulajdonítható, hogy útikönyve számos értékes megfigyelést és leírást tartalmaz a magyar történelemről, művészetekről, archeológiáról, vallásról, a különböző együtt élő nemzetségekről, az oktatás helyzetéről, a magyar jogról, a szociális viszonyokról, a mezőgazdaságról és a bányászatról. A könyv minden fejezetének elején sajátkező illusztráció található, így például a keszthelyi börtönről, a cigányokról, akikkel találkozott, a parasztszekérről, amelyen utazott, vagy (például) a magyar hajdú(k) táncosokról. *Pamela Bright* azt írta, hogy nagybátyja neve úgy vált magyarországi útjai kapcsán legendává, mint ahogy Sir Walter Scott neve skóciai és Byron neve görögországi látogatása után” (27). Magunk az International Association for the History of Nephrology Kos szigetén, Görögországban 1996-ban tartott kongresszusán számoltunk be Brightnak a hazánkban tett látogatásáról (28).

Richard Bright pécsi látogatása

Útja során Baranyába is eljutott. Elsőként Szigetváron járt és onnan ment Pécsre (29). A várost akkor Fünfkirchennek (Öttemplom) hívták. A székesegyházat sajátkező rajzával örökítette meg. Leírta Pécs rövid történetét, megemlítve *Klimó* püspök érdemeit, amelyek közül külön kiemelte az általa alapított 20 000 kötetes nyilvános könyvtárat. A városban sétálva meglátogatta az Irgalmas Rend Kórházát is (30). Szerecz megörökítette Brightnak a kórházról alkotott véleményét: „Ezt a rendet a jámbor és jótékony működésre való tekintettel a kormány újító keze a többi szerzetesrendtől eltérően megkímélte. Itt huszonnégy ágyas kórházat tartanak fenn a szegények számára. Tisztaságban nincs hiány, de a szellőztetéssel, úgy látszik keveset törődnek és a gondos testvérek csak azon voltak, hogy tömjénillattal tüntessék el azt, amit egy kis friss levegő tökéletesen kivitt volna” (14, 26). A 3. ábra az Irgalmas Kórház egyetlen nagy kórtermét mutatja. Süle az *Orvosi Hetilap* hasábjain írja, hogy a sors és a tudomány útjai kifürkészhetetlenek (31). Ugyanis a Pécsi Orvostudományi Egyetem ugyanebben az épületben hozta létre a II. Sz. Belgyógyászati Klinikát a neves nefrológus, Hámosi Artur vezetésével, amelyet Bright meglátogatott és elismerő szavakkal méltatott. A Magyar Nephrologiai Társaság és a Pécsi Orvostudományi Egyetem 1985-ben emlék-

táblát helyezett el az egykori Irgalmas Rendi Kórház, akkor már a II. Sz. Belgyógyászati Klinika folyosóján Richard Bright pécsi látogatásának 170. évfordulója tiszteletére. A 4. ábrán ez az emléktábla látható és mellette *Nowotarski Istvánnak* Richard Brightról készült bronzérme. Így maradt fenn Pécsen Richard Brightnak, a magyarok igaz barátjának az emléke.

Végül a hazai orvoslásra kifejtett hatásának jellemzésénél nem hagyhatjuk ki a Kiss (32) által bemutatott 1870-ből származó tisztiorvosi bizonyítványt, melyben már egy Bright-kórban szenvedő betegről írnak.

IRODALOM

1. Bright R. Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy. London: Longman, Rees, Orme, Brown and Green; 1827.
2. Trattner JB. Külföldi Literatura (Richard Bright). Tudományos Gyűjtemény 1819;3:93-119.
3. Honti J. Reflections of Richard Bright's works in the contemporary Hungarian literature. Acta Congr Int 14th Hist Art Med. Budapest, Museum, Bibliotheca et Archivum Historiae Arts Medicinæ, 1974.
4. Bugát P, Flór F. Bright disease. Kivonatok idegen lapokból és munkákból. Orvosi Tár 1842;1:135-6.
5. Bugát P, Flór F. Bright féle betegség. Kivonatok idegen lapokból és munkákból. Orvosi Tár 1844;5:41-4.
6. Bugát P, Flór F. Némely észrevételek a Bright féle betegségről. Kivonatok idegen lapokból és munkákból. Orvosi Tár 1846;10:300-4.
7. Bugát P, Flór F. Észrevételek a Bright-féle betegség kórisméjéről s ennek a fehérjés vizelethez viszonyáról. Kivonatok idegen lapokból és munkákból. Orvosi Tár 1847;11:379-82.
8. Korányi A. Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten, Hypertonien und Bright'sche Nierenkrankheiten. Berlin: Springer; 1929. pt 2. pp. 57-301.
9. Gortcay G. A vesehápa. Richard Bright halálának 100. évfordulója. Orvosi Hetilap 1958;99:307-8.
10. Gömöri P. A Bright kor modern diagnosztikája és a vesebetegségei korszerű kezelése és gondozása. Orvosképzés 1971;46:87-97.
11. Honti J. Richard Bright vesepathológiai munkái és helye kora orvostudományában. Orvosi Hetilap 1969;110:2405-8.
12. Regöly-Mérei G. A kétoldali haematogen nem gennyes vesebántalmak megismerése. Orvosi Hetilap 1969;110:2945-47.
13. Garrison FH. Richard Bright's travels in lower Hungary. A physician's holiday. Johns Hopkins Hasp Bull 1912;23:173-256.
14. Szerecz I. Richard Bright utazásai a Dunántúlon, 1815. Veszprém Megyei Múzeumok Igazgatósága, 1970.
15. Honti J. Richard Bright, Edward Brown and John Paget's travels in Hungary. London. Proc 23rd Congr Hist Med; 1972. pp. 690-3.
16. Korbuly G. The travels of Richard Bright in Hungary in 1815. Hung Q J 1938;4:152-9.
17. Honti J. Richard Bright Magyarországon. Orvosi Hetilap 1968;109:1392.
18. Honti J. Richard Bright a pesti egyetemről. Orvosi Hetilap 1969;110:557-8.
19. Lipták G. A British doctor (Richard Bright) at Lake Balaton in 1814. N Hung Q 1961;2:129-36.
20. Shultheisz E. Richard Bright, M.D. (Egy angol orvos Magyarországon). Orvosi Hetilap 1964;105. 1714-6.
21. Süle T. Richard Bright Pécsen. Orvosi Hetilap 1995;136:1845-7.
22. Szebenyi B. Tavaly emlékeztek meg Richard Bright születése kétszázadik évfordulójáról. Orvosi Hetilap 1990;131:161.
23. Tóth A. R. Bright a földesúri börtönökről. Orvosi Hetilap 1971;112:1657-9.
24. Tóth E. Richard Bright és a Balaton. Orvosi Hetilap 1964;105:2154.
25. Mackenzie JC. Dr. Richard Bright - A man of many parts. His bicentenary year 1789-1858. Bristol Med Chir J 1989;104:63-7.
26. Bright R. Travels from Vienna through Lower Hungary, with Some Remarks on the State of Vienna during the Congress in the Year 1814. Edinburgh. Constable; 1818.
27. Bright P. Dr Richard Bright (1789-1858). London: Bodley Head; 1983.
28. Nagy J, Sonkodi S. Richard Bright in Hungary. a reevaluation. Am J Nephrol 1997;17:387-91.
29. Ágyán J. Bright Richard Pécsről készült látképe. Commun Bibl Hist Med Hung 1963;27:75-6.
30. Süle T. Az Irgalmas rend pécsi kórházának története. Baranya (Történelmi és honismereti folyóirat) 1991;IV:189-99.
31. Süle T. Richard Bright Pécsen. Orvosi Hetilap 1995;136:1845-7.
32. Kiss I. A Bright-féle vesebetegség említése egy XIX. századi magyar nyelvű, hivatalos orvosi dokumentumban. Orv. Hetil 2011;152:1623-6.