



A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a



Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



Május a vérnyomásmérés hónapja!

Magyarországi dialízisstatistika.
Változó trendek a renalis epidemiológiában

Diabetológia a dialízisben

Szérumhúgysavszint hypertóniában.
Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter
2011., 2013., 2015. évi adatai alapján – I. rész

A cukorbetegség világnapja, 2018–2019

Az ARISTOTLE vizsgálat értékelése

Néhány, veseelégtelenséggel összefüggő
aktuális téma rövid bemutatása
a 2018. évi ESH-kongresszusról

Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló/
kalciumcsatorna-blokkoló
fix gyógyszer-kombinációk
egyéves perzisztenciája hypertóniában

Súlyponti kérdések a lerkanidipinkezelés kapcsán

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990



Nebivolol Sandoz®
3 mg tabletta, 30x

Kérjük, vegye figyelembe a csomagoláson található figyelmeztetéseket. Kérjük, az injekciók előtt ellenőrizze a gyógyszer állapotát.
Sandoz Hungária Kft. • 1114 Budapest, Soroksári út 43-47. • Tel.: 430 2890 • Fax: 430 2899 • www.sandoz.hu

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 + postaköltség
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postaköltség

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

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írásos és képi anyag közlési joga
a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelentetéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

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

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva
Korrekter: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Sándor Zsolt

Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka
(kapocs.panka@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

Nyomdai munkák: **magyar**
Pauker Nyomdaipari Kft. **nyomdatermék**
NYOMDA- ÉS PÁPIRIPARI SZÖVETSÉG

A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:
ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:
KÉKES EDE

VEZETŐ SZERKESZTŐK:
VÁLYI PÉTER (MHT)
DEÁK GYÖRGY (MANET)
NEMCSIK JÁNOS (MHT)
DOLGOS SZILVESZTER (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:
JÁRAI ZOLTÁN (MHT)
REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:
Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,
Császár Albert, Cseprekál Orsolya, Farkas Katalin,
Haris Ágnes, Iványi Béla, Kárpáti István, Kiss István,
Koller Ákos, Kovács Tibor, Kökény Gábor, Kulcsár Imre,
Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám, Mátyus János, Páll Dénes,
Remport Ádám, Rosivall László, Szabó András, Szegedi János,
Székács Béla, Tamás Ferenc, Tislér András, Tóty Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbíró Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:
Bojan Jelakovic, Stevo Julius, Markus Ketteler,
Stephane Laurent, Gerard London, Giuseppe Mancina,
Molnár Miklós Zsolt, Luis Martins, Franz Messerli, Mucsi István,
Krzysztof Narkiewicz, Pacher Pál, Andrzej Wiećek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:
FARSANG CSABA
NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:
RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

Május a vérnyomásmérés hónapja!	53
May Measurement Month 2019	
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES	
Magyarországi dialízisstatistika. Változó trendek a renalis epidemiológiában	55
Hungarian dialysis statistics: changing trends in the renal epidemiology	
Kulcsár Imre, [†] Kiss István, Szegedi János	
Diabetológia a dialízisben	63
Diabetology in dialysis	
Mácsai Emília, Halmai Richárd, Nemere Éva, Brasnyó Pál, [†] Kiss István	
EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE	
Szérumhúgysavszint hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013., 2015. évi adatai alapján – I. rész	71
Serum uric acid level in hypertension. Domestic experience based on the data of the Hungarian Hypertonia Register 2011., 2013., 2015. Part I.	
Kékes Ede, Paksy András, Alföldi Sándor	
TÁRSSZAKMÁK ÉRDEKESSÉGEI	
A cukorbetegség világnapja, 2018–2019	79
Wittmann István	
JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOK	
Az ARISTOTLE vizsgálat értékelése	81
Várallyay Zoltán, Poór Ferenc	
A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI	
Néhány, veseelégtelenséggel összefüggő aktuális téma rövid bemutatása a 2018. évi ESH-kongresszusról	87
Dolgos Szilveszter	
HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS	
Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló/kalciumcsatorna-blokkoló fix gyógyszer-kombinációk egyéves perzisztenciája hypertóniában	91
One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients	
Simonyi Gábor, Ferenci Tamás, Finta Ervin, Igaz Iván, Balogh Sándor, Gasparics Roland, Medvegy Mihály	
Súlyponti kérdések a lercanidipinkezelés kapcsán	97
Circulatory dynamics assay about lercanidipine treatment	
Moser György	
AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS	104

Kedves Olvasóink!

Szaklapunk jelen számában két világeseményre hívjuk fel figyelmüket. Az egyik a májusi vérnyomásmérés hónapja, az MMM19, amely újabb figyelemfelhívás a népbetegséggé vált hypertonia veszélyeiről. Magyarország is jelentkezett a mozgalomba (MMM19-HU program), amelynek során olyan személyeknél történik adatlapkitöltés és vérnyomásmérés, akiknek egy éven belül nem volt megmérve a vérnyomása. A másik a cukorbetegség világnapja, amelyet a Nemzetközi Diabétesz Szövetség szervez. Ennek célja, hogy felhívja az egész társadalom figyelmét a cukorbetegség krónikus és akut szövődményeire, ezek veszélyeire. Két igen fontos összefoglaló elemzést tudunk bemutatni a magyarországi dialízisellátásról. Az egyikben *Kulcsár, Kiss és Szegedi* az utóbbi 30-35 év adatait összegzik, és jelzik az incidencia és prevalens betegek számának folyamatos növekedését, bár ennek üteme az utóbbi évtizedben lelassult és hasonlít a fejlett országokban tapasztaltakhoz. A dialízis indikációja mögött gyakoribb az akut vesesérülés, mint a végstádiumú veseelégtelenség. Az utóbbi incidenciája az elmúlt hat évben stabil (200-230 beteg/1 millió lakos). A másik – dialízissel foglalkozó – cikkben *Mácsai* és munkatársai leírják, hogy a diabeteses betegek esetében mind a hemodialízisben, mind a peritoneális dialízisben speciális szempontok érvényesek, amelyek bemutatása rendkívül hasznos, tanácsokat nyújtva a nefrológusok számára. *Kékes, Paksy és Alföldi* eredeti közleményük I. részében a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatainak felhasználásával vizsgálták 47 352 hypertóniás betegben a szérumhúgysavszint előfordulását és összefüggését az életkorral, kockázati tényezőkkel, antropológiai, metabolikus jellemzőkkel, vérnyomással, a vérnyomáscélértéssel, valamint a társbetegségekkel. *Dolgos* a 2018. évi ESH-kongresszus veseelégtelenséggel összefüggő érdekes témáiról ad szemelvényeket. A Háziorvosi képzés-továbbképzés keretében *Moser* – igen szellemes – bemutatót tart a kalciumantagonista lerkanidipinről, közben alapvető keringésdinamikai ismereteket is szerzünk és megfigyelhetjük, milyen bonyolult hatások – előnyök és hátrányok – érvényesülnek, amelyeket figyelembe kell vennünk egy adott gyógyszeres kezelés elindítása során. *Simonyi* és munkatársai – retrospektív elemzés alapján – a hypertonia indikációjában alkalmazott különböző fix ACE-gátló/CCB kombinációk egyéves perzisztenciáját vizsgálták és az egyes kombinációk között jelentős különbséget észleltek. A betegadherencia szempontjából a legelőnyösebbnek a fix ramipril/amlodipin kombináció bizonyult. A jelentős nemzetközi vizsgálatok közül most *Várallyay és Poór* az ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) prospektív, randomizált, multicentrikus, kettős vak, kettős placebóval végzett, superiority végpontú vizsgálatot mutatják be, amely az új típusú antikoaguláns apixaban hatékonyságát és biztonságosságát hasonlította össze a hagyományos K-vitamin-antagonista warfarinterápiával, pitvarfibrilláló és magas stroke-kockázatú betegeknél. A vizsgálat azt igazolta, hogy a warfarinnal összevetett 2 × 2,5 mg-os apixaban csoportnál alacsonyabb a stroke és embolisációs rizikó alacsonyabb major vérzési események mellett.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

Kékes Ede
felelős szerkesztő



Május a vérnyomásmérés hónapja!

A Nemzetközi Hypertonia Társaság, a Hypertonia Világ Liga és a Magyar Hypertonia Társaság ismét mozgalmat hirdet 2019 májusára (May Measurement Month 2019 – MMM19)!

A mozgalom újabb figyelemfelhívás a népbetegséggé vált hypertonia veszélyeire, a kellő időben történő felismerés, a megelőzés fontosságára.

A hazánkban élő mintegy 3,5 millió hypertoniás beteg miatt Magyarország is jelentkezett a mozgalomba, amelynek során olyan személyeknél történik adatlapkitöltés és vérnyomásmérés, akiknek egy éven belül nem volt megmértve a vérnyomása (MMM19-HU Program).

A vérnyomásmérő helyek, terveink szerint, a hypertoniaellátó helyek, a társaságok szakrendelése, a háziorvosi és üzemorvosi rendelő, a gyógyszerárak, a munkahelyek és a családtagok lesznek. Önkéntesek segítségével közösségi rendezvényeken, bevásárlóközpontokban is sor kerülhet vérnyomásmérésre.

Kérjük, hogy jelentkezésével, támogató és segítő részvételével segítse a mozgalom hazai megvalósulását, hogy minél több nem fel-

ismert hypertoniás személyt azonosítsunk, és a megfelelő ellátáshoz juttathassuk!

Jelentkezéskor mindenki megkapja a szükséges dokumentumokat (adatlap, bejegyző nyilatkozat), valamint egy azonosító kódot.

Jelentkezni lehet a Nemzeti Koordinátori Iroda e-mail-címén: mmm19.hu@gmail.com

Köszönettel és tisztelettel,
a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége nevében:

Dr. Járni Zoltán
az MHT elnöke,
az MMM19 Program hazai koordinátora

May Measurement Month 2019 (MMM19)

Május a vérnyomásmérés hónapja

A program irányítói: Neil Poulter professzor, Alta Schutte professzor, Thomas Beaney professzor

Előzmények

2017 és 2018 májusában az International Society of Hypertension (ISH) átfogó vérnyomásmérő felmérést végzett, és több mint 100 országban 2,7 millió résztvevőtől gyűjtött adatokat annak érdekében, hogy felhívja a figyelmet az emelkedett vérnyomással kapcsolatos egészségügyi problémákra. 2017-ben 1,2 millió, 2018-ban több mint 1,5 millió vérnyomásmérés történt. 2017-ben 150 000 egyénnél fedeztek fel hypertóniát, és több mint 100 000 hypertoniás betegnél derült ki, hogy a kezelése nem megfelelő (1, 2). A program sikerét követően 2019-ben az ISH azt javasolja, hogy a nemzeti társaságok végezzenek egy harmadik, globális keresztmetszeti vérnyomás- (BP-) felmérést azon 18 év feletti felnőttek számára, akik-

nél – ideális esetben – egy éve még nem történt vérnyomásmérés. A felmérést mintegy 100 országban végzik, amelyek mindegyike változó számú szűrőhelyet üzemeltet. Az alapvető demográfiai és klinikai információkat, valamint a BP-méréseket önkéntes egészségügyi szakemberek gyűjtik 2019 májusában (2).

A szűrés oka

A megnövekedett BP a globális halálozás és betegségek legjelentősebb kockázati tényezője (1). Ezt a hatást a szív- és érrendszeri betegségek, különösen a koszorúér-betegség és a stroke, valamint a vesebetegség fokozott előfordulása jelzi. Mivel a cardiovascularis betegség a felnőttek körülbelül egyharmadát érinti világszerte, ez az emberiség

által valaha tapasztalt legnagyobb járvány. A megnövekedett BP jelenleg mintegy 10,4 millió halálesetet okoz világszerte (1), és ez a szám várhatóan emelkedni fog, tekintettel a világszerte növekvő és öregedő népességre. A másik döntő tényező, hogy hiába vannak hatékony vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, a hypertóniának minősítettek kevesebb mint fele van tudatában, hogy a magas vérnyomás milyen veszélyt jelent számára (3), és a hypertonia miatt kezeltek kevesebb mint egyharmada éri el az irányelvekben javasolt célvérnyomásértékeket (3).

Az MMM19 célja

A vérnyomásmérés fontosságának hangsúlyozása és terjesztése.

Azon személyek BP-jének azonosítása és vérnyomásuk csökkentése, akiknél a mért vérnyomás szükségessé teszi a beavatkozást azért, hogy elérjék a terápiás irányelveknek megfelelő BP-értéket.

A program célkitűzései

- Legalább 1 millió 18 éven felüli egyén szűrése.
- Az étrend- és életmódkezelési tanácsadás biztosítása a szűrésben résztvevőknek.
- Tájékoztatást adni arról, hogy hogyan lehet a BP-csökkentő gyógyszereket (ha szükséges) a legjobban alkalmazni.
- A helyi egészségügyi rendszerben a kiszűrt magas vérnyomásúak további nyomon követése.
- A kezeletlen és nem megfelelően kezelt magas vérnyomásra vonatkozó adatok felhasználása az adott ország egészségpolitikájának motiválására annak érdekében, hogy a magas BP-vel kapcsolatos betegségek okozta gazdasági, pénzügyi terhek csökkenjenek.

A szűrés során felmért adatok (4)

- Ország, város, mérési időpont és hely (e-mail-cím) megjelölése.
- Az egyén neve, életkora.
- Megelőző vérnyomásmérés időpontja: soha, több mint egy éve, egy éven belül.
- Megelőző MMM-szűrésen (2017-ben és/vagy 2018-ban) való részvétel. Igen./Nem.
- Megállapítottak-e magas vérnyomást? Igen./Nem.
- Szed-e vérnyomáscsökkentő gyógyszert? Igen./Nem.
- Szed-e sztatint? Igen./Nem.
- Szed-e aszpirint? Igen./Nem.
- Ha nő: Terhes-e? Igen./Nem. A terhesség alatt magas volt a vérnyomása? Igen./Nem.
- Cukorbeteg? Igen./Nem.

- Dohányzik? Igen./Nem.
- Fogaszt-e alkoholt? Soha vagy ritkán. Havonta háromszor. Hetente egyszer.
- Volt-e szívrohama, agyvérzése? Igen./Nem.
- Mennyi a testsúlya? Milyen magas?
- Vérnyomás- és pulzusmérés (három mérés).

A vérnyomásmérés módja

- Automata elektronikus mérővel, de lehet sztetoszkópos módon is.
- Megfelelő méretű karmandzsetta használata.
- A mandzsetta a szív szintjében, a vizsgált személy ülő helyzetben legyen.
- A mérést csak az egyik karon végezzék, lehetőleg bal oldalon.
- Mérés előtt 5 perc nyugalmi állapot szükséges, tilos előtte dohányozni.
- Három mérés szükséges egyperces szünetekkel.

Tanácsadás

Javasoljuk, hogy az egyénnel történő beszélgetés, majd vérnyomásmérés után életviteli és étrendi tanácsokkal is ellássuk a szűrésre jelentkező egyéneket:

- napi sófogyasztás csökkentése;
- csak mérsékelten fogyasszon alkoholt;
- ne dohányozzon;
- csökkentse a napi kávébevitelt;
- étrendjében csökkentse a zsíros ételek és sütemények, édesség bevitelét és növelje a zöldség-, gyümölcsfogyasztást;
- végezzen rendszeres fizikai tevékenységet a hét minden napján legalább 30 percig;
- testmagasságához mért egészséges testsúly elérésére törekedjen;
- kerülje a stresszhelyzeteket és szakítson időt a pihenésre.

Az adatok gyűjtése a nemzeti hypertoniaközpontokban történjen!

FORRÁS

1. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al., on behalf of the MMM Investigators. May Measurement Month 2017: An analysis of blood pressure screening results worldwide. The Lancet Global Health. May 2018. DOI: org/10.1016/S2214-109X(18)30259-6
2. Gakidou E, Afshin A, Abajobir A, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risk clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017;390:1345–422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
3. May Measurement Month (MMM) 2018 Website: www.maymeasure.com
4. May Measurement Month 2019 (MMM19). ISH. Clinical study protocol, www.MMMProtocol2019v.3.2.pdf.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Magyarországi dialízisstatistika.
Változó trendek a renalis epidemiológiábanKULCSÁR Imre¹, [†]KISS István², SZEGEDI János³

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt 30-35 évben a magyarországi dialízisellátásban jelentős fejlődés volt: mind az incidens, mind a prevalens betegek száma évről évre nőtt. Az utolsó évtizedben a növekedés üteme lelassult és egyre inkább stabilizálódni látszik. (Hasonló trendek láthatók a fejlett országok dialízisstatistikáiban is.) A dialízis indikációja mögött gyakoribb az akut vesesérülés, mint a végstádiumú veseelégtelenség. Az utóbbi incidenciája az elmúlt hat évben stabil (200-230 beteg/1 millió lakos). A prevalens dializált betegek száma csak kismértékben növekszik (az utolsó hat évben évi 0,9%-kal). A prevalens dializált betegek között a diabeteses betegek aránya 10 éve változatlan, a hypertóniások aránya nőtt. A krónikus veseelégtelenség miatt dialízist kezdőknek, sajnos, alig több mint fele éli meg a 91. napot, amelynek oka a sürgősséggel dialízisre kerülők magas aránya. Az incidens és prevalens dializált betegek átlagéletkora az elmúlt nyolc évben csökkent. Az incidens betegek átlagéletkora 67,1 évről 63,0 évre, a prevalens betegeké 65,6 évről 61,8 évre csökkent. Prevalens hemodializált betegeink között az arteriovenosus fistulán keresztül kezelték aránya fokozatosan csökken, a tunnelizált tartós nagyvénakanült használók aránya egyre nő. A magyarországi peritonealis dialízis program európai viszonylatban nagyon jó. A vesepótló kezelésben részesülő prevalens betegek száma Magyarországon 2016 végén egymillió lakosra számolva 1005 fő volt.

Kulcsszavak: incidencia, prevalencia, akut vesekárosodás, végállapotú vesebetegség, vesepótló kezelés

Hungarian dialysis statistics: changing trends in the renal epidemiology

Kulcsár I, Kiss I, Szegedi J.

SUMMARY In the last 30-35 years, dialysis care in Hungary has been a major development: both the incidence and prevalence of patients have increased year by year. Over the last decade, growth has slowed and is becoming more and more stabilized (similar trends can be seen in dialysis statistics in developed countries). Behind the dialysis indication the acute kidney injury (AKI) is more common than the end-stage renal disease (ESRD). The latter incidence has been stable for last 6 years (200-230 patient/million population). The annual average growth rate of prevalent dialysis patients was only 0.9%/year in the last 6 years. Among prevalent dialysis patients, the proportion of diabetic patients has remained unchanged for 10 years (26-27%), but those have increased who had hypertension nephropathy. The average age of incident and prevalent dialyzed patients has decreased gradually over the past 8 years (between 2009 and 2017 incident rate was from 67.1 to 63.0 years, prevalent rate was from 65.6 to 61.8 years).

Unfortunately, just over half of the patients who dialyzed due to chronic kidney disease (CKD) have reached dialysis day 91. This is due to the high proportion of patient who was in urgent need of dialysis.

In chronic hemodialysis (HD) program, the proportion of patients treated with arteriovenous fistulas (AVF) decreases, while the rate of central venous catheter (CVC) users increases.

The Hungarian peritoneal dialysis program in Europe is very good.

The number of prevalent patients receiving renal replacement therapy (RRT) in Hungary in 2017 was 1005 for 1 million inhabitants.

Keywords: incidence, prevalence, acute kidney injury (AKI), end-stage renal disease (ESRD), renal replacement therapy (RRT)

¹ B. Braun Avitum 6. Sz. Dialízisközpont és Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános Belgyógyászat, Nefrológia, Szombathely

² Szent Imre Kórház, Nefrológia és B. Braun Avitum 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

³ B. Braun Avitum 2. Sz. Dialízisközpont, Nyíregyháza

Levelező szerző:

Dr. Kulcsár Imre,
B. Braun Avitum Dialízisközpont
9700 Szombathely, Hübner J. u. 1-3.

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.011>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(2):55-62.

Bevezetés

A születéskor várható magasabb élettartam, a diabetes, a magas vérnyomás és az elhízás népbetegséggé válása megnövelte a krónikus vesebetegség (chronic kidney disease – CKD) gyakoriságát. Az EDTA 2018-as kongresszusán a világban élő vesebetegek számát 850 millióra becsülték.

A vesepótló kezelésekre (renal replacement therapy – RRT) szoruló aránya szerencsére ennek töredéke. Az RRT formái a transzplantáció (Tx), a hemodialízis (HD) és a peritonealis dialízis (PD). A fejlett világban ezen betegek számát és sorsának alakulását RRT-regiszterek tartják nyilván. Az Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság (European Dialysis and Transplant Association – EDTA), más néven European Renal Association (ERA) 1964-ben kezdte a *végstádiumú vesebetegek* (end-stage renal disease – ESRD) *RRT-adatainak gyűjtését* (EDTA Registry) (1, 2). Kezdetben ez egyéni űrlapok kitöltésével történt (a hazai adatokat Járøy és munkatársai gyűjtötték az OVSZ segítségével és küldték ki az EDTA-regiszterbe) (3). A betegszám rohamos növekedése és az informatika fejlődése „elsöpörte” a papíralapú adatgyűjtést. Történtek próbálkozások új programokkal, jelenleg azonban nincs EDTA-központú adatgyűjtés. Az *adatokat nemzeti* (egy-egy országban regionális vagy tartományi) *regiszterekből* küldik az EDTA-nak. Kétféle adatszolgáltatás van: egyéni (betegekre lebontva) és aggregált. A túlélésre vonatkozó pontos adatok csak az előbbiből származhatnak. 2016-ban nem adott adatot Írország, Németország, a 20 olasz tartományból 14, Montenegró, Szlovénia, Koszovó és Magyarország. Jelentett az EDTA felé azonban Oroszország, Törökország, Grúzia, Izrael és Tunézia (1, 2).

A statisztikai adatok csak óvatos értékelést és összehasonlítást engednek meg. Ennek fő oka, hogy a vesepótló kezelésre kerülő betegek egyre jelentősebb része akut vesekárosodásban (AKI) szenved és nem ESRD (CKD-5D) a dialízis indikációja. A kettő összeérhet (az esetek 5-10%-ában) ugyan, de a megítélésben még a szakemberek is hibáznak. (Főleg akkor, ha már meglévő krónikus vesebetegnél történik egy akut károsodás.) A sürgősségi esetekben végzett kezelések túlnyomó többségét (akár AKI, akár „acute on chronic”, akár CKD esetén) az intenzív ellátóegységek biztosítják a legtöbb országban, ezért ezeknek a betegeknek az adatai általában nem kerülnek be a regiszterekbe.

Nemzetközi adatok

Egy felmérés szerint (4) a dializált betegek prevalenciája 1990 és 2010 között 70%-kal nőtt (165 → 284/1 millió lakos [pmp]). Az incidens betegek növekedése még kifejezettebb volt (44 → 93 pmp).

2013-ban a világon 3,2 millió beteg részesült RRT-kezelésben (5). Közülük 2,25 millió volt HD-n, 272 ezer PD-n és 678 ezret transzplantáltak.

Becslések szerint a vesepótló kezelésre szoruló száma 2020-ra elérheti a 3,7 milliót, 2030-ra az 5,4 milliót is (6).

A vesepótló kezelés a világ számos pontján azonban nem szakmai, hanem gazdasági kérdés. Az „RRT-gap” főleg Ázsiát (ahol a legdinamikusabb a fejlődés), Afrikát és Latin-Amerikát érinti. 2010-ben 2,618 millió ember részesült RRT-kezelésben a világon. A becslések szerint azonban minimálisan 4,9 milliónak, maximális számítással 9,7 milliónak lett volna rá szüksége (7).

Az *RRT-re kerülő betegek incidenciája* (ez tehát túlnyomóan dialízist jelent) 2014-ben Tajvanon volt a legmagasabb (455 pmp), amelyet a sorban az Amerikai Egyesült Államok (370), Thaiföld (299), Szingapúr (294), Japán (285) és Dél-Korea (256) követett (8, 9). Európában 2016-ban az *átlagos incidencia 121 pmp* volt. Az élmezőny: Görögország (251) és Portugália (236) (2).

Az incidens betegek száma – a bevezetőben vázoltak ellenére – évről évre egyre kisebb mértékben nő, több fejlett országban stabilizálódott az elmúlt 10-15 évben, sőt csökkenő tendencia is észlelhető (Ausztria, skandináv államok, Amerikai Egyesült Államok) (10, 11).

A *prevalens RRT-kezelt betegek száma* még növekszik, de ennek mértéke összességében egyre csökken, viszont óriási különbségeket mutat világszerte. Az RRT-n lévő prevalens betegek száma 2014-ben a legnagyobb volt Tajvanon (3170 pmp), Japánban (2620) és az Amerikai Egyesült Államokban (2080). Ebből a dializáltak aránya 3090 pmp, 2440 és 1498 volt (12).

A 28 tagországos EU-ban az átlag 1090 pmp volt (2, 13). Ezen belül a dialízis a transzplantációval szemben 60-70%-ot képvisel a legtöbb országban. Vannak azonban, ahol a dializált/transzplantált arány egyenlő, sőt olyan, ahol a Tx arány felülmúlja a dializáltakét.

A *dializált betegek prevalenciája* kontinensünkön Portugáliában a legmagasabb (1182 pmp), ugyanakkor számos fejlett európai államban (Egyesült Királyság, skandináv országok, Hollandia, Svájc) 500 alatti vagy azt alig meghaladó (Ausztria).

A magyarországi dialíziskezelés adatai

Az adatokat 2003 óta a MANET megbízásából évente kiküldött kérdőívek kitöltésével (aggregált adatok) a dialízisközpontok vezetői szolgáltatják (14-16).

Dialízisellátó helyek

A 2017. évi adatokkal 60 dialízisellátó hely szolgált: 57 felnőtt- és három gyermekközpont. Az 57-ből kettő volt alapítványi, egy vállalkozói (Hemobil), négy állami, 50 pedig a három dialízisszolgáltató (FMC, B. Braun, Diaverum) centrumai.

A dialízisben foglalkoztatott *nefrologus szakorvosok* száma 2017-ben 189 volt (2016-ban még 205). A használt HD-készülékek száma 1608, az APD-készülékeké 258 volt (mindkettő nőtt).

1. táblázat. A dializált betegek számának alakulása Magyarországon 2003–2017 között

	Összes dializált	Új betegek	Betegek december 31-én	HD (fő)	PD (fő)
2003	7450	3323	4367	3935	432
2004	8096	3571	4702	4262	440
2005	8357	3876	5078	4624	454
2006	8999	3950	5337	4797	540
2007	9538	4082	5558	4966	592
2008	10162	4488	5807	5130	677
2009	10835	5025	6072	5292	780
2010	10825	4397	6209	5369	840
2011	11467	4877	6253	5362	891
2012	11355	4873	6285	5385	900
2013	12011	5280	6384	5515	869
2014	11815	4927	6372	5512	860
2015	11743	4857	6430	5558	872
2016	11775	4907	6485	5625	860
2017	11920	5147	6539	5,635	904

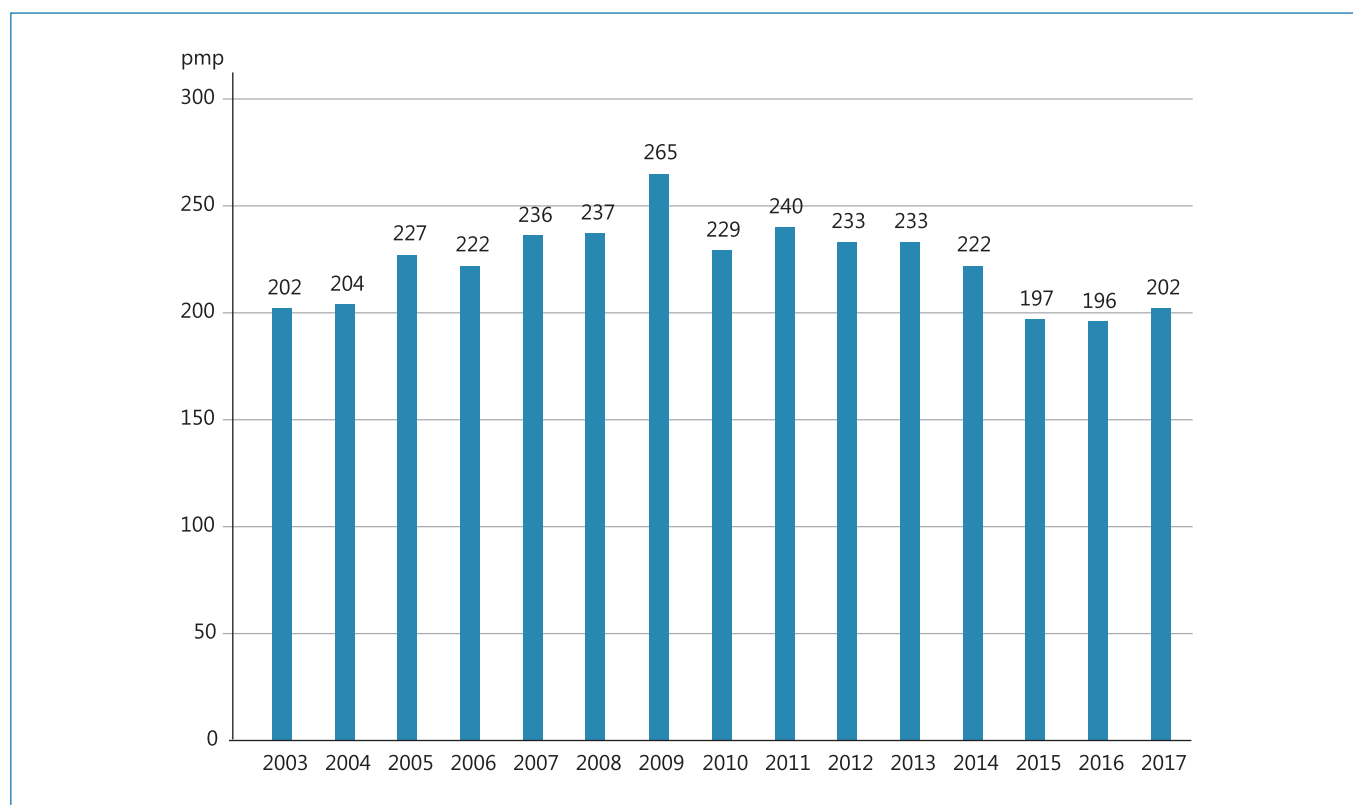
2. táblázat. Dialízist igénylő AKI és ESRD incidens betegek száma

	Összes új	AKI	ESRD
2003	3323	1302	2021
2004	3571	1533	2038
2005	3876	1608	2268
2006	3950	1732	2218
2007	4082	1718	2364
2008	4488	2119	2369
2009	5025	2372	2653
2010	4397	2108	2289
2011	4877	2468	2409
2012	4873	2546	2327
2013	5280	2969	2311
2014	4927	2728	2199
2015	4857	2654	1947
2016	4907	2747	1940
2017	5147	2868	2009

Dialíziskezelések

A 2000-es évek elején a kezelésszámok évente 6-8%-kal is emelkedtek. A PD-program szintén erőteljes fejlődést mutatott: 2006–2009 között a kezelésszám-növekedés két számjegyű is volt. 2009-től a növekedés mérséklődött.

2014–2018 között a HD/HDF kezelések száma 1,97%-kal, azaz éves átlagban 0,5%-kal nőtt. A PD-n belül az utóbbi években ismét nőtt az APD-kezelések aránya (2014-ben 17,2%, 2017-ben 20,3%). Megjegyzendő, hogy az APD-arány a PD-n belül már 2006-ban is 20,8% volt Magyarországon.

**1. ábra.** Dialízisre került ESRD-betegek incidenciája 1 millió lakosra

A dializált betegek száma

A privát szolgáltatás megjelenése a magyarországi dialízis-ellátásban 1989-ben kezdődött. Fokozatos erősödése (1997-től már 90% feletti részesedés) jelentős fejlődést eredményezett a dialíziskezelésben. Az évente dialízisre kerülő összes beteg száma 1991-ben még 2000 alatt volt. 1997-ben elérte a 4000 főt. Jelentős növekedés volt 2002 és 2003 között (5786–7450), majd további dinamikus betegszám-emelkedés volt látható.

Az 1. táblázat mutatja az évente dializált összes (akut + krónikus), azaz *periódusprevalens* betegek számának alakulását, továbbá az új (incidens) betegeket, és a *pontprevalens* (december 31-ei betegszám) dializáltakét 2003–2017 között.

A dializált betegek incidenciája

A 2. táblázat mutatja a dialízisre kerülő incidens betegek számát (AKI- és ESRD-bontásban).

Az 1. ábra mutatja a dialízisbe vont végállapotú krónikus vesebetegek (ESRD) incidenciáját 1 millió lakosra vonatkoztatva.

A dialízisincidens-adatok azt mutatják, hogy a közel két évtizedes újbetegszám-növekedés után az összbetegszám vonatkozásában 2009 óta – kisfokú ingadozással – inkább *stagnálás* észlelhető. A korábbi növekedés inkább az AKI-betegcsoportnak volt köszönhető. A dialízisbe kerülő ESRD-betegek száma 2009 óta inkább csökkenőben van. Feltűnő, hogy az ESRD-csoport incidenciája 2017-ben éppúgy 202/1 millió lakos volt, mint 2003-ban.

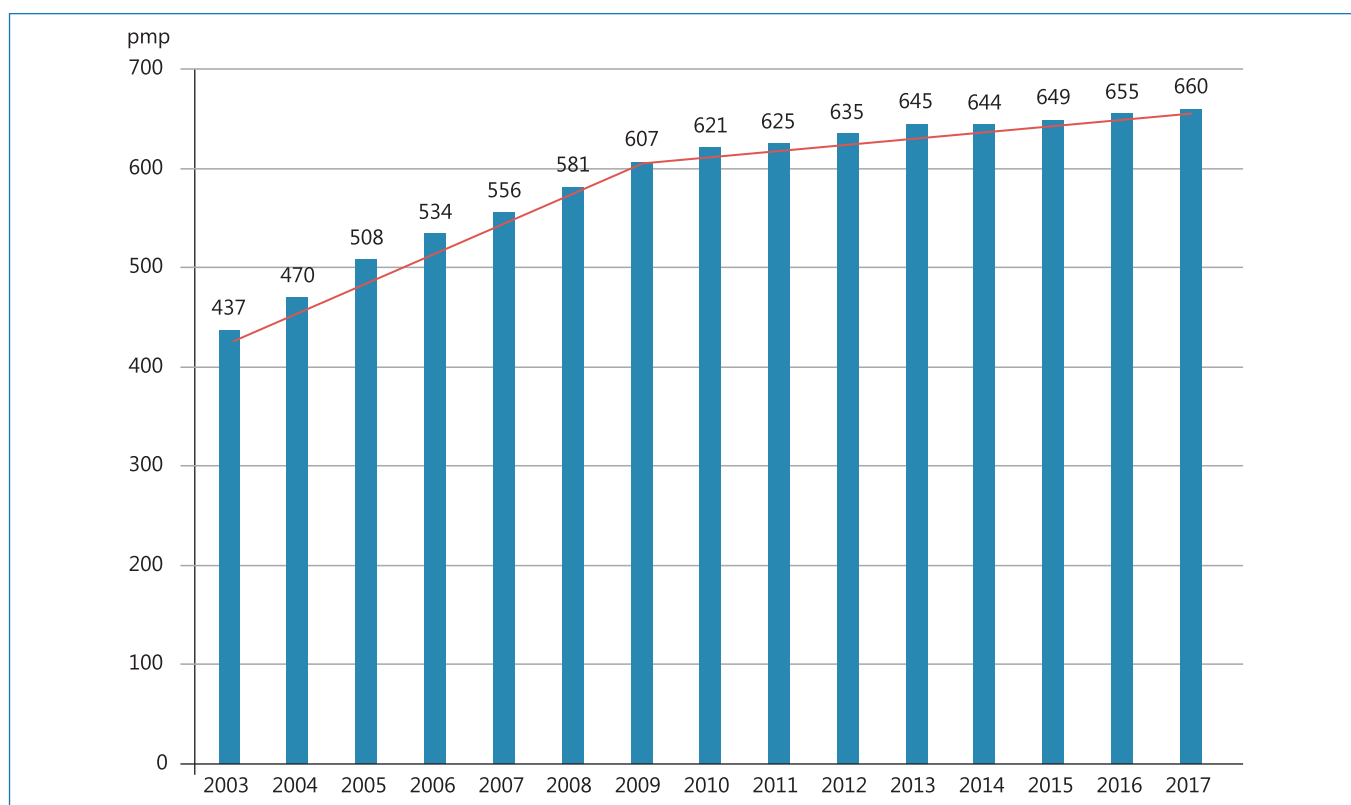
3. táblázat. Prevalens dializált betegek (december 31.)

	HD	PD
2003	3935	432
2004	4262	440
2005	4624	454
2006	4797	540
2007	4966	592
2008	5130	677
2009	5292	780
2010	5369	840
2011	5362	891
2012	5385	900
2013	5515	869
2014	5512	860
2015	5558	872
2016	5625	860
2017	5635	904

A dializált betegek prevalenciája

A dializált prevalens HD és PD (illetve az összes) betegek száma látható a 3. táblázatban.

A 2. ábra mutatja a dializált betegek pontprevalenciáját 1 millió lakosra vonatkoztatva.



2. ábra. A dializált betegek prevalenciája 1 millió lakosra

4. táblázat. Peritonealis dialízis program Magyarországon, 2003–2017

	Összes PD-beteg	Új PD-beteg	Prevalens PD-beteg	PD kezelési napok
2003	483	74	432	n.a
2004	515	83	440	n.a
2005	517	77	454	159 607
2006	713	245	540	177 644
2007	783	229	592	211 185
2008	848	241	677	213 195
2009	957	250	780	257 967
2010	1110	303	840	304 305
2011	1133	264	891	308 069
2012	1116	211	900	319 159
2013	1170	238	869	315 001
2014	1124	224	860	310 483
2015	1137	256	872	307 682
2016	1140	230	860	314 160
2017	1158	270	904	313 265

A prevalens dializált betegek száma folyamatosan nő. Amíg azonban a növekedés 2003–2010 között viszonylag dinamikus volt (éves növekedési ráta átlag 6%), addig 2010–2017 között az emelkedés mérséklődött (az éves növekedési ráta átlag 0,9%!).

A magyar peritonealis dialízis program

A 2000-es években új lendületet kapott a hazai peritonealis dialízis (PD) program. A 4. táblázat mutatja a hazai PD-adatokat.

A 4. táblázatban látható, hogy 2006-ban robbanásszerűen megnőtt az incidens, majd ezt követően a prevalens PD-betegek száma is. A 2010-es években inkább *stabilizálódás*, semmint jelentős növekedés mutatkozik a betegszámban. A PD-penetrancia (prevalens PD-betegszám/prevalens összdializált) 2013–2017 között a következő értékeket mutatta: 13,6-13,5-13,6-13,3-13,8%. A több PD-beteg nem jelent feltétlenül több kezelési napot – feltehetően a növekvő „drop-out” ráta miatt. Az átlagos európai vagy észak-amerikai adatokkal összevetve azonban a magyar PD-program jelenleg kiemelkedő.

A dializált prevalens betegszám Magyarország régióiban (1 millió lakosra)

Az 5. táblázat szemlélteti a 2006-ban és az utóbbi években gyűjtött regionális prevalens betegszámokat.

Az összehasonlított időszakban a prevalensbeteg-szám az országban évente átlagosan 2,4%-kal nőtt. A növekedés

5. táblázat. Dializált betegek prevalenciája Magyarország régióiban

	2006	2015	2016	2017
Közép-Magyarország	496	584	608	610
Dél-Alföld	483	620	623	633
Észak-Alföld	489	705	691	695
Észak-Magyarország	636	705	676	715
Dél-Dunántúl	551	702	684	702
Közép-Dunántúl	529	637	672	685
Nyugat-Dunántúl	629	751	731	738
Magyarország	534	649	655	660

2010-ig volt jelentősebb. Az adatokból szembetűnő, hogy a dializáltak száma Budapesten és Pest megyében relatíve alacsony (15 felnőtt és 1 gyermekközpont + Hemobil), továbbá Dél-Alföldön (10 dialízisközpont).

Megjegyzendő, hogy a nemzetközileg „ideálisnak” tartott központok körülbelül 60 beteget látnak el. A magyar felnőttcentrumokra átlagosan ennek a duplája jut.

A dializáltak megoszlása az alapbetegség szerint

ESRD (CKD-5) háttérben nehéz egyetlen alapbetegséget feltételezni, a betegek zöme ugyanis időszerű (arteriosclerosis), hypertoniás, gyakran diabeteses és elhízott.

Alapbetegségnek (helyesebb volna alapbetegségeket említeni) rendszerint a legrégebb idő óta fennálló elváltozást jelöljük meg, függetlenül attól, hogy tudnánk: melyik betegség milyen mértékben felelős a vesekárosodás progressiójáért.

A *prevalens* betegek alapdiagnózisaiából kiderül, hogy 2004 és 2017 között a glomerularis (17-ről 13%) és a tubulointerstitialis (17-ről 10%) betegségek kóroki szerepe csökkent, a diabetesé csak kismértékben (24 vs. 26%), a hypertóniáé jelentősen (16 vs. 23%) nőtt. Nem változott a polycystás betegek aránya (7 vs. 7%).

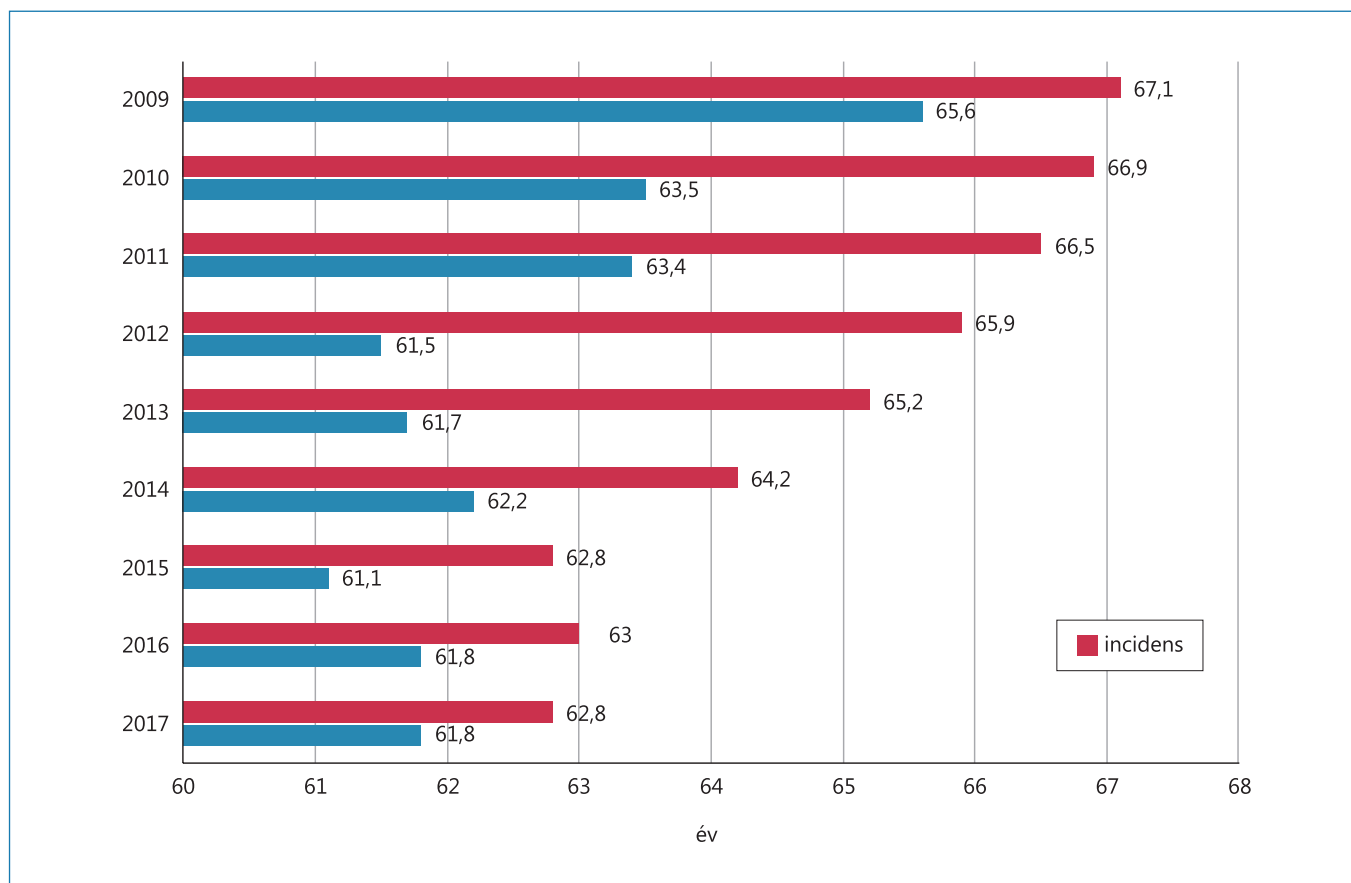
Ugyanakkor az *incidens* betegek között a diabetesesek aránya volt a legmagasabb (32-33%). Az egyes centrumok jelentéseiben nagy szórás tapasztalható.

A dializált betegek életkora

A '90-es évek elejétől a dialízisbe kerülő betegek átlag-életkora fokozatosan nőtt egészen 2009-ig. Azóta úgy az incidens, mint a prevalens betegek átlagéletkora csökkenést mutat (3. ábra).

A 65 év feletti prevalens dializált betegek aránya 2009-ben 55,4%, 2017-ben 50,7% volt. A 75 év feletti prevalens betegek aránya ugyanezen periódusban 28,2%-ról 21,7%-ra csökkent országos átlagban.

Nagyon fontos eredmény, hogy a gyermek- és fiatalok között jelentősen csökkent a dialíziskezelésre szorulóak száma. Ebben jelentős szerepet játszott a gyermeknevelési ellátás fejlődése és a transzplantáció is.



3. ábra. Az incidens és prevalens dializáltak átlagéletkora

Ércsatlakozás hemodialízisben

A kérdésnek óriási a jelentősége a szövődmények, a hospitalizáció és a beteg túlélése szempontjából.

A dialízisbe kerülő új betegek közül az akut vesekárosodás, illetve a krónikus vesebetegségre rakódó heveny romlás indikálta dialízis nagy valószínűséggel HD lesz (elvileg lehetne bizonyos esetekben PD is), és a sürgős ércsatlakozás *ideiglenes nagyvénakaniul* (IK).

Ennek használata azonban akkor is elkerülhetetlen (illetve egyre több esetben a tunnelizált tartós kanül – TK – ennél jobb megoldást jelenthet), ha az ismert CKD 4-5 betegnél *nem tervezetten* indul a kezelés. A jelenség hátterében legtöbbször a beteg hezitálása és elutasítása áll, de előfordul, hogy a betegség későn kerül felismerésre.

Az incidens HD-betegeknél 2017-ben az IK használata 83,3% volt (2006-ban 76,9%), a TK 3,8-ről 6,3%-ra nőtt, az arteriovenosus fistula (AVF) arány pedig a megfigyelt periódusban 19,2-ről 10,4%-ra csökkent (az összes – akut és krónikus – HD-beteg vonatkozásában). Az AV-graft gyakorlati szerepe 0-0,1% közötti volt.

Fontos azonban a *prevalens* HD-betegek ércsatlakozásának elemzése. 2006 és 2017 között az *AVF arány ezen betegeknél 73%-ról 64,4%-ra csökkent*, mialatt a *TK használatának aránya 16,9-ről 26,3%-ra nőtt*. Az adatok által mutatott tendencia minden szempontból káros.

Veseátültetés

2017-ben 966 dializált (703 HD + 263 PD) és 121 predializált beteg volt transzplantációs várólistán (a krónikus dializáltak 15%-a).

Az OVSZ-adatok szerint 2010–2017 között a vese-transzplantációk száma a következőképpen alakult: 307-251-276-291-390-343-343-297 fő. A MANET-jelentésben a dialízisközpontoktól kapott adatok sajnos eltérőek.

Az élő donoros átültetések száma 2010–2017 között évente 40 vagy e feletti volt (2016-ban csak 34, 2012-ben azonban 53).

Dializált betegek sorsának alakulása

2017-ben 11 920 beteget dializáltunk. A betegek 21,8%-át elvesztettük az év során, ugyanakkor 13,3% „dialízisfüggetlen” állapotba került (javult-gyógyult). E populáció nagyobb része (1339 fő) AKI miatt került dialízisre, 244-nek azonban ismert volt krónikus vesebetegsége a dialízist megelőzően. Az elhunyt 2603 betegből AKI miatt veszítettünk el 1270 főt, CKD miatt 1333-at (323-at 90 napon belül).

A *krónikus mortalitás* (azon betegek halálozása, akik megérték dialízisben a 91. napot) 2017-ben 13,2%-os volt.

Magyarországon a *krónikus dialízis programban* elhunyt betegek aránya az utóbbi hat évben 15% alatti volt (14,4-14,8-13,3-13,1-12,7-13,2%).

A képet némiképp árnyalja, hogy a CKD-betegek egy jelentős része még a 91. nap előtt meghal. A CKD-betegek 50-60%-a érte meg a „krónikus dialízis programba” kerülést (2009–2017 között ez az arány 49,4–67,1% között hullámzott). A kieső betegek egy része dialízisindependens lett, sajnos, nagyobb részük – a nem tervezetten, későn kezdett dialízis miatt – meghalt.

A vesepótló kezelésben részesült ESRD prevalenciája

A 6. táblázat mutatja az ESRD-betegek RRT-prevalenciáját Magyarországon.

A vesepótló kezelésben részesülő betegek száma a fejlett országokban is növekszik. A növekedés üteme azonban lelassult (1-2% körüli), és nem annyira az incidenciá-
emelkedés áll a háttérben, hanem a javuló túlélés a dialízisben és a transplantációs aktivitás.

Összefoglalás

A dialízist kezdő betegek között 2010-ig a krónikus vesebetegség mutatott nagyobb arányt, azóta azonban egyre több az AKI incidenciája (2011-ben 50,6%, 2017-ben 56%). Az RRT-t igénylő CKD-5 (ESRD) betegek incidenciája 2012 óta 200-210 pmp között stabilizálódott. Ennek oka feltehetően a *predialízis betegellátás javulása*, illetve a *dialízis indikációjának* a változása (alacsonyabb GFR). A magyar incidenciadatok még így is az európai élmezőnyben vannak. A dialízisprevalencia dolgában sem állunk rosszul Európában, bár az év/év növekedés mértéke 1% alatti.

A magyar közigazgatási régiók határai természetesen nyitottak, ezért nehéz ezeket az adatokat értékelni.

Peritoneális dialízis programunk mindenképpen dobogóközi az EU-ban.

Nehéz magyarázni a betegek életkorának csökkenését. Túl azon, hogy hatékonyabb konzervatív kezeléssel sok betegünk elkerülheti a dialízist, ebben a kérdésben egy betegreiszitencia-növekedést is érzékelünk. Ugyanakkor sok nyugat- és főleg észak-európai országban is hasonlóak az adatok.

Kifejezett probléma, hogy a CKD-5-betegek jelentős hányada sürgősséggel, *nem tervezetten* kezdi a dialízist (ideiglenes nagyvénakanulón át), ami a (korai) halálozás legnagyobb rizikója. Ugyanakkor a szövődmények állandó hártása szakmai és gazdasági szempontból is nagy kihívás a kórházaknak, másrészt „elrettenti” a dialízisjelölteket és a személyzetet is. A jelenség nem magyar. Az EDTA Registry

6. táblázat. Vesepótló kezelésben részesült krónikus vesebetegek vesepótló kezelése (1 millió lakosra)

	Dializált (pmp)	Átültetett vesével élő (pmp)	Összes RRT (pmp)
2001	412	172	584
2006	534	193	727
2011	625	278	903
2013	645	296	941
2014	644	316	960
2015	649	328	977
2016	655	341	966
2017	660	345	1005

adatai szerint a dialízisbe vont ESRD-betegek 91. napi incidenciája 2013-ban még 86% volt, 2016-ban csak 80% (azaz 20% nem élte meg a három hónapot) (1, 2). A predialízis-betegellátás sokat fejlődött nálunk is (hatékonyabb nefrológiai gondozás, fejlettebb diabetológiai, kardiológiai, hipertoniológiai ellátás, jobb odafigyelés a radiológusok, onkológusok, reumatológusok és a háziorvosok részéről). A nefrológiai centrumok, ambulanciák, a kezelőszemélyzet száma és a gondozási óraszámok azonban nem nőttek az utóbbi évtizedben, mint ahogy hiányszakma lett a nefrológus (is). Európai összehasonlításban adataink egyéb vonatkozásban megfelelőek. Kétségtelen tény, hogy adataink alakulásában szerepet játszott a dialíziskezelés megkezdése indikációjának változása 2009–2010-től (17).

A dialízisstatistikai adatok értékelésének gyengeségei:

A legnagyobb gond az akut és a krónikus, végállapotú veseelégtelenség értelmezése. A két jól körülhatárolható kórkép között ugyanis egy jelentős „szürke zóna” húzódik, amely három gyakori tünetegyüttest takar:

Krónikus vesebetegségre (ismert vagy utólag vélelmezett) rakódó, dialízist igénylő akut vesekárosodás (acute on chronic – AOC szituáció).

Sürgősséggel (akutan, nem tervezetten) kezdett dialízis krónikus vesebetegségben (CKD-5, ESRD).

Az amerikai irodalomban az utóbbi időben terjedőben van a „subacute kidney injury – SKI”, a szubakut vesekárosodás fogalma. Olyan esetekről van szó, amikor a vese-funkció-romlás 48 óra és három hónap között alakul ki (például rapid progresszív glomerulonephritis, vasculitis stb.) (18).

Az első jelenséget megpróbáltuk a folyamatosan fejlesztett kérdőíveinkben regisztrálni, de sosem volt tisztázva, hogy pontosan mit takar ez a kategória (ebben lehetne akár CDK-1 stádium + AKI és akár CKD-5 + AKI). A kapott eredmények tehát nehezen értelmezhetők. A tervezett dialízisregiszterben, úgy gondoljuk, hogy a CKD1-2 + AKI, legyen a jövőben egyszerűen AKI, a CKD-3-4 + AKI legyen „AOC”, és a CKD-5 + AKI legyen egyszerűen CKD-5D/ESRD.

Az aggregált adatgyűjtéssel szemben az egyéni adatgyűjtést preferáljuk, mivel ez egyrészt lehetővé tesz túlélés-megfigyeléseket, ugyanakkor minden egyes beteg sorsát pontosan követi, és ez kiküszöböli az aggregált adatok validitási hibáit – amellyel 16 éve küzdünk.

A 2018-as adatokat még kénytelenek leszünk a hagyományos úton gyűjteni, de ígéret van arra, hogy 2019-től elindul az ÁEEK által menedzselte Dialízis Regiszter. Ennek folyamatos feltöltését rendelet fogja szabályozni, és nem az önkéntesség elve.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki minden dialízisellátó helynek, hogy 2003 óta igyekeztek statisztikai adataikat elküldeni. Nagy hálával tartozunk a szombathelyi dialízisközpont adminisztratív munkatársainak (Andor Tamásné, Illés Melinda és Lendliné Gyurácz Éva), akik e hosszú időszak alatt a rengeteg adatot (évente körülbelül 25 000 szám) rendszerbe próbálták illeszteni.

IRODALOM

1. ERA-EDTA Registry Annual Report 2014: a summary Clin Kidney J 2017;10(2):154-69.
2. ERA-EDTA Registry Annual Report 2016. www.era-edta-reg.org/files/annualreports
3. Járny J, Hidvégi M. Magyar Nephrologiai Társaság Vesebeteg Regisztere, 2001. www.nephrologia.hu
4. Thomas B, Walf S, Bikboy B, et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. J Am Soc Nephrol 2015;26:2621-33. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014101017>
5. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective, Fresenius Medical Care. www.fmc-ag.com
6. Wetmore JB, Collins AJ. Global challenges posed by the growth of end-stage renal disease. Renal Replacement Therapy 2016;2015.
7. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet 2016;16:385.
8. USRDS 2016 Annual Data Report. www.usrds.org/adr.htm
9. Prasad N, Jha V. Hemodialysis in Asia. Kidney Dis 2015;1:165-77. <https://doi.org/10.1159/000441816>
10. Murphy D, McCulloch C, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. Ann Intern Med 2016;165(7):473-81. <https://doi.org/10.7326/M16-0273>
11. Pippas M, Jager K, Kramer A, et al. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 2016;31:831-41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv327>
12. Heaf J. Current trends in European renal epidemiology. Clinical Kidney Journal 2017;10(2):149-53. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw150>
13. Byrne C, Caskey F, Castledine C, et al. UK Renal Registry 20th Annual Report. Nephron 2018;139(Suppl 1).
14. Ladányi E, Kulcsár I, Balla J, és mtsai. A végállapotú krónikus veseelégtelenség és a vesepótló kezelés helyzete Magyarországon 2006-ban. Hypertonia és Nephrologia 2007;12(5):165-72.
15. Kulcsár I, Illés M, Kovács L. Dialíziskezelés Magyarországon 2010–2015 között. Hypertonia és Nephrologia 2016;20:100-6.
16. Kulcsár I. A krónikus vesebetegek és a dializált betegek epidemiológiája. Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl 3):4-7.
17. Lin ZH, Zuo L. When to initiate renal replacement therapy: The trend of dialysis initiation. World J Nephrol 2015;4(5):521-7. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i5.521>
18. Fatehi P, Hsu C. Diagnostic approach to adult patients with subacute kidney injury in an outpatient setting-2018. www.uptodate.com



MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG XXVII. TOVÁBBKÉPZŐ KONGRESSZUSA

ESH-HSH JOINT SYMPOSIUM

2019. szeptember 19 - 21.

AKKREDITÁCIÓ:

A rendezvény PTE ÁOK/2019.II/00029 kódszámon akkreditált szabadon választott egyetemi tanfolyam, melyet tesztírás zár. A részvételtől a helyszínen igazolást adunk ki. Szakképesítések, amelyekhez szakma szerinti pontszámként elszámolható: 1. belgyógyászat | 2. belgyógyászati angiológia | 3. diabetológus | 4. endokrinológia és anyagcsere-betegségek | 5. geriátria | 6. háziorvostan | 7. kardiológia | 8. nephrologia | 9. hipertoniológia licencvizsgálóhoz | 10. gerontológia | 11. csecsemő és gyermek kardiológia | 12. sportorvostan | 13. üzemorvostan

Hotel Azúr, 8600 Siófok, Erkel Ferenc utca 2/c

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Diabetológia a dialízisben

MÁCSAI Emília¹, HALMAI Richárd², NEMERE Éva³,
BRASNYÓ Pál⁴, [†]KISS István⁵

ÖSSZEFOGLALÁS Az epidemiológiai adatok szerint a dialízist igénylő diabeteses betegek száma növekvő tendenciát mutat. A kiégett diabetes, a krónikus dialíziskezelés mellett, és a transzplantáció után kialakuló diabetes a hagyományos felosztáshoz képest új diabetes típusokat jelentenek. Különösen fontos az oktatásra való alkalmasság megítélése, az életmódra vonatkozó változtatások jelentőségének elfogadása. Az orális antidiabetikumokkal és inzulinnal történő terápiára vonatkozóan egyértelmű irányelveket még nem dolgoztak ki, hiszen ez a betegcsoport a korábbi nagy felmérésekben nem vett részt. Az egyénre szabott terápiás javaslatok megfogalmazásához elengedhetetlenül fontos a rendszeres önellenzés végzése, amely a váratlan helyzetek megoldásának is alapköve. Mind a hemodialízisben, mind a peritoneális dialízisben speciális szempontok érvényesek a diabeteses betegcsoportra, az összefoglaló cikk ezeket a jelenleg rendelkezésre álló ismereteket tekinti át, vázolja a diabeteses szövődmények kérdéskörét is.

Kulcsszavak: glykaemiás kontroll, dialízis, speciális diabetesformák, individualizált terápia, diabeteses szövődmények

Diabetology in dialysis

Mácsai E, Halmai R, Nemere É, Brasnyó P, Kiss I.

SUMMARY According to epidemiological data, the number of diabetic patients requiring dialysis is increasing. Burnt-out diabetes, new onset diabetes during chronic dialysis treatment and new onset diabetes after transplantation diabetes are new types of diabetes compared to the traditional division forms. It is utmost important to evaluate education ability and acceptance the core values of lifestyle changes. Clear guidelines for oral anti-diabetic and insulin therapy have not yet been developed since this group of patients did not participate in previous major surveys. In order to formulate individualized therapeutic recommendations, it is imperative to perform regular glucose self-monitoring, which is also the cornerstone of solving unexpected situations. Both in hemodialysis and peritoneal dialysis, special considerations should be applied to the diabetic patient group, this review focuses on the current understanding of available relevant knowledge and summarizes presumably extrarenal diabetic complications as well.

Keywords: glycemic control, dialysis, special forms of diabetes, individualised treatment, diabetic complications

- ¹ B. Braun Avitum 3. Sz. Dialízisközpont, Veszprém
- ² B. Braun Avitum 13. Sz. Dialízisközpont, Dunaújváros
- ³ B. Braun Avitum 4. Sz. Dialízisközpont, Kaposvár
- ⁴ B. Braun Avitum 16. Sz. Dialízisközpont, Siófok
- ⁵ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nefrológia-Hypertonia Profil, Aktív Geriátriai Részleg és B. Braun Avitum 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Mácsai Emília,
B. Braun Avitum 3. Sz. Dialízisközpont;
8200 Veszprém, Kórház u. 1.

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.010>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(2):63-9.

A diabetic kidney disease (DKD) epidemiológia

Európában a diabetes prevalenciája 2013 és 2035 között – előrejelzések alapján – 56,3 millióról 68,9 millióra növekedhet. A Föld más térségeiben (Óceánia, Délkelet-Ázsia, Közel-Kelet és Észak-Afrika) még kifejezettebb lesz a növekedés (1). A dializált betegek száma a világban 2020-ra 3,8 millióra emelkedhet, amelynek fő tényezői a populáció idősebbé válása, az obesitas, a hypertonia és a diabetes incidenciájának növekedése (2). Az amerikai dialízisregiszter adatai alapján 2000–2014 között a vesepótló keze-

lést igénylő páciensek között 44% volt a diabetes mellitus következtében veseelégtelenné válók aránya. Bár a diabetes prevalenciája folyamatosan nő, és a dialízist elkezdő betegek száma is évről évre nagyobb lesz, az ismert diabeteses betegek körében az életkorra vonatkoztatott dialízisincidencia 33%-os csökkenést mutatott a vizsgált periódusban, amely a diabetesgondozás javulásának tulajdonítható (3). Magyarországon 2010–2015 között a leggyakoribb, dialízist indokló alapbetegség a diabetes mellitus volt, a prevalenciaadatok tartósan 27% körülnek adódtak, az incidens esetekben pedig a diabetes aránya ez idő alatt körülbelül 30% volt. Sok esetben polimorbiditás jellemzi a pácienseket, egyidejűleg hypertonia, obesitas, generalizált

arteriosclerosis is fennáll, így nehezen karakterizálható a pontos etiológia (4).

A diabeteses szövődmények kialakulásában a trendek eltérőek a macrovascularis és microvascularis komplikációk között, a dialízist igénylő veseelégtelenség előfordulása az idős korosztályok felé tolódik (5). A diabetes és vesebetegség együttes fennállásakor nagyobb irányító szerep hárulna a háziorvosokra, fontos lenne a betegek önmenedzselési készségeinek fejlesztése és a kommunikáció javítása, a koordinált ellátás a szakrendelések szorosabb együttműködését tenné szükségessé, valamint kívánatos lenne a preventív szemlélet megerősítése (6). Az egyidejűleg diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő páciensek gondozása könnyen hozzáférhető szakellátási hálózat kialakítását és a betegek adherenciájának javulását is igényli (7). A praediabeteses betegek alapellátásban történő felismerése és a betegek referálása a prevenció tevékenységet végző szakrendelések felé csökkentheti a diabetes és a következő szövődmények incidenciáját (8).

A diabetes diagnózisa és speciális formái veseelégtelen betegekben

A diabetes diagnosztikájával és felosztásával kapcsolatos magyar útmutató nem veszi figyelembe a veseelégtelenség meglétét vagy hiányát mint önálló befolyásoló tényezőt. A tünetek nélkül, ismételten laboratóriumban éhgyomorral mért 7,0 mmol/l-es érték, az OGTT során mért 11,1 mmol/l-nél nagyobb 120 perces érték vagy a random ettől magasabb érték, továbbá a standard körülmények között mért 6,5% feletti HbA_{1c}-szint mint diagnosztikus kritérium a vesebetegekre is érvényes. Ugyancsak érvényes a krónikus vesebetegségben szenvedőkre nézve az általános diabetológiában megfogalmazott individualizált kezelés elve, azaz minden beteget egyénre szabottan – több faktor egyidejű hatását figyelembe véve – szükséges kezelni. A diabetes két alaptípusa az 1-es típusú (T1DM), gyermekkorban hirtelen kezdődő forma, és az általában „időskori” 2-es típusú (T2DM), amely elhízással és egyéb rizikófaktorokkal együttesen, lassan progrediálva jelentkezik (9).

A hemodialízisprogramba kerülő T2DM-betegek egy részénél a korábbi antidiabetikus kezelés elhagyását szükségessé tevő hypoglykaemiás epizódok lépnek fel. Ezek a páciensek még jelentékeny saját inzulintermeléssel rendelkeznek, amelynek hatása – a vesefunkció romlásából eredő retineálódás miatt – felerősödik. Ezt a diabetes-típust (BODM) nevezzük „burnt out”, azaz kiégett diabetesnek. A már kialakult szövődmények progressziója lassulhat, de korántsem tekinthető a beteg diabetológiai szempontból „gyógyultnak” (10). Az alkalmazott módszertől függően egyes becslések ennek gyakoriságát 5-20% közé teszik (11).

A dialízisprogramba vétel után kialakuló diabetes incidenciáját egy év múlva 4%-nak, kilenc év múlva 21%-nak találták, nem jelentett nagyobb rizikót a peritoneális dialízis (PD) a hemodialízishez (HD) képest. Ez a diabetes-

forma a new onset diabetes mellitus (NODM) (12). A dializált állapot 1,4-szeres rizikót jelent az új diabetes kialakulása szempontjából. A bidirekcionális összefüggés másik oldala jobban ismert, a diabetes közel nyolcszoros rizikót jelent dialízist igénylő veseelégtelenségre nézve (13). A dialízis első hat hónapjában a hemodializáltak rizikója volt nagyobb új diabetes kialakulására (HR 1,41), később pedig a peritoneális dialízisben kezelték mutattak nagyobb (HR 2,01) incidenciát (14).

A vesetranszplantáció után kialakuló diabetes patogenezisében a T2DM-hez hasonlóan az inzulinrezisztencia mellett a β -sejt-elégtelenség, a gyulladásos állapot és a genetikai faktorok szerepelnek. Egyidejűleg azonban az immunosuppresszív terápia (glükokortikoidok, calcineurininhibitorok) és a C-vírus-hepatitis is közrejátszhat a kialakulásában. A pretranszplantációs rizikópontszámok segíthetnek az arra hajlamos betegek kiszűrésében, a felismert poszttranszplantációs diabeteses (new onset diabetes after transplantation – NODAT) betegek terápiájának optimális módja, az intenzív glykaemiás kontroll cardiovascularis vagy renalis preventív jelentősége egyelőre nem ismert (15). A transzplantáció utáni immungátló kezelés megválasztását befolyásolja a diabetes jelenléte, a ciklosporin helyett a takrolimus volt a klinikai gyakorlatban gyakrabban alkalmazott (16). A korai kortikoszteroid-elhagyás az alacsony dózisz (5 mg/nap) szteroidkezeléshez képest nem mutatkozott hatékonynak a NODAT megelőzésében öt év távlatában (17).

A diétás és életmódkezelés alapelvei dializált diabeteses betegekben, az oktathatóság megítélése

Számos kérdésben nincs egyértelmű állásfoglalás a dializált diabeteses betegek diétáját illetően, de talán a napi energiaigény 45-60%-a fedezendő szénhidráttal, ezen belül a gyorsan felszívódó cukrok aránya 10%-ra tervezhető. A teljes kiőrlésű pékáruk, a magas rosttartalmú és alacsony glykaemiás indexű ételek preferálása mellett a friss zöldség- és gyümölcsfélék (megfelelő előkészítési technikával kálium- és foszfátsökkentett formában) javasolhatóak (18). A túlságosan szigorú diétás megkorlátások kerülendőek, a kálium- és foszfátbeviteli korlátozások tekintetében a laboratóriumi célértékek elérése másodlagos a páciens általános egészség-közürtetének alakulásához képest (19). Újabb felismerés a bélmikrobioták és a gazdaszervezet metabolizmusa közötti kapcsolat lehetősége, a nem minden részletében tisztázott bonyolult kölcsönhatások közül az obesitas és az immunrendszer vonatkozásában feltételezhető legegyszerűbb kapcsolat. Indirekt módon ez a krónikus betegség kialakulásának rizikóját is befolyásolhatja (20).

A dializált betegek edukációs szempontból általában három csoportba sorolhatóak. A fiatalabb, jó mentális képességű betegek elfogadták a szénhidrátszámolás szükségességét, várják az újabb és újabb információkat. A

betegek másik típusa nem szeretne együttműködni, nem tartja fontosnak a kapott instrukciókat, itt a megfelelő kapcsolatépítés hozhat javulást az adherenciában. Végül az idős, mentálisan hanyatló páciensek csoportja említendő, ahol az ápolási otthonokkal kell konzultálni a diéta és szénhidrátanyagcsere-korrekciónak egyéb kérdéseiben.

A klasszikus malnutritiós állapot dializált betegek körében (4%) már nem tekinthető gyakorinak (21). A tápláltságot ma már nemcsak a BMI-vel (testtömegindex: testsúly/testmagasság, kg/cm²), hanem a 3D testösszetételvizsgálat során mérhető testzsírtartalom százalékos értékével (fat mass index – FMI) tudjuk pontosabban jellemezni. Adott BMI mellett észlelt magas FMI esetén az izomzat sorvadása, úgynevezett sarcopeniás obesitas állapítható meg (22). Túlsúlyos betegek számára dietetikus felügyeletével lassú fogyás a kitűzendő cél, ezt segíti a heti legalább 3 × 30-60 perces közepes intenzitású fizikai aktivitás bevezetése. A beteg a hemodialízis és peritoneális dialíziskezelések heti időigényét felmérve tervezze meg az étkezések idejét, és a diabetes miatt alkalmazandó kezelés ehhez igazodó beosztását. Fontos, hogy a pihenés és az aktív relaxáció megfelelő helyet kapjon a napi-rendben.

A hemodialízis alatt végzett speciális joggyakorlatok hozzásegítik a betegeket a jobb fizikai és pszichológiai státusz eléréséhez (23). A heti háromszori hemodialízis alatti 30-30 perces – elsősorban az alsó végtagok izomzatát igénybe vevő – torna más felmérés alapján is kedvező hatású volt az életminőségre (24). Egy dializált betegek (n = 7000) adatait feldolgozó 38 tanulmány alapján készült metaanalízis szerint az orvosi és pszichoszociális szakemberek együttműködése útján találhatjuk meg az életminőséget rontó, de olyan modifikálható faktorokat, mint a depresszió, stressz, szorongás (25). Hemodializált betegek körében a depresszió és a szorongás csökkent életminőséggel és a napi fizikai aktivitás csökkenésével társult (26).

A glykaemiás kontroll értékelése, a vércukor-önellenőrzés jelentősége

Az idős, gyenge általános állapotú veseelégtelen betegekben a szigorúbb glykaemiás kontrollra törekvés csak egyéni elbírálás alapján jön szóba, ha a páciens várható élettartama meghaladja az öt évet, de még ebben az esetben is csak alacsony hypoglykaemia-rizikójú szerek adhatóak. A cardiovascularis előnyök tekintetében körülbelül 10 év múlva is mindössze 17%-os rizikócsökkenést tapasztaltak (27). A HbA_{1c}-érték a vörösvértest-félféltidő csökkenésének köszönhetően dializált betegek körében kevésbé korrelál a glykaemiás állapottal (28). A HbA_{1c}-céltartomány esetén nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a HbA_{1c} szintjét a vércukorszinten kívül ebben a betegcsoportban számos egyéb tényező befolyásolja, így például a vörösvértestképzés üteme, az eritropoetinkezelés és a vörösvértestek élettartama is. Miután dializált betegekben a vörösvértest élettartama rövidebb, ez a glükózsint alapján a

vártnál alacsonyabb HbA_{1c}-szintet eredményezhet. Dializált betegcsoportban is megfigyelhető a HbA_{1c} és a túlélés közötti J alakú összefüggés, a diabeteses dializált betegek körében a 6–8% közötti, avagy idősebb betegcsoportban a 7–9% közötti HbA_{1c}-érték társult a legalacsonyabb mortalitással (29), bár korábbi tanulmányok alapján a biztonságos alsó határ HbA_{1c}-ben a 7%. A glykaemiás kontroll javítása csak abban a formában javasolt, amelyikkel nem fokozzuk a hypoglykaemia-rizikót, megközelítőleg 8,5% HbA_{1c} felett indokolt a szigorítás a vércukor-korrekciónban. A hypoglykaemia lehetősége miatt szükséges a vércukor rendszeres ellenőrzése szulfanilureát vagy inzulin kapó betegekben (30). A jövő valószínűleg újabb technikai megoldásokat hoz a dializált betegek glükózsintjének követésében, de egyelőre a telemedicinális eszközök használata a jelentős költségfaktorok miatt még nem terjedt el. A DIALYDIAB tanulmányban dializált betegcsoportban, CMBG-monitorozást végezve, javulást találtak az átlagos vércukorértékben, de nem növekedett a hypoglykaemiás periódusok előfordulása (31). A folyamatos szöveti glükózsint ismerete flexibilisebb terápiamódosítást tesz lehetővé. Pozitív anyagcsere-kisiklás, ketoacidosis esetén fontos, hogy a folyadékbevitelt az elsősegélynyújtó helyen az aktuális hidráltási állapot figyelembevételével tegyék meg (32), rutinszerűen ne kapjon a beteg parenterálisan „volumenpótlást”.

A rendszeres, strukturált vércukor-önellenőrzés minden cukorbeteg vagy praediabeteses beteg számára javasolható. Azonnali információt ad az aktuális vércukorértékről, az étkezés előtti és utáni (1,5 óra) értékpárok egyúttal a helyes diéta elsajátítását is megkönnyítik. A kezelés biztonságát is növelik a hypoglykaemia felismerése révén. Hozzájárul az anyagcserehelyzet javulásához és a késői szövődmények megelőzéséhez. Segítségét jelent az anti-diabetikus kezelés módosításának eldöntésében, annak a beteg részéről való elfogadásában, a terápia aktuális élethelyezethez történő igazításában. (Aktuális helyzet maga a dializált állapot is!) A T1DM és T2DM inzulinnal kezelt betegek csoportjában egyértelműek a rendszeres önellenőrzés előnyei, az átlagpopulációban T2DM/nem inzulinkezelt csoportban egyelőre vitatható; dializált betegekben javasolt. A fokozottabb ellenőrzést igénylő átmeneti állapotok megfelelő monitorozása a vércukor-önellenőrzéssel lehetséges, például akut lázas betegség, hasmenéses állapot; jelentősebb fizikai aktivitás, éhgyomorral történő vizsgálatok (kolonoszkópia), utazás, vendég dialízis, gépjárművezetés, terhesség, ritka esetekben az inzulinpumpás kezelés. Ilyen módon lehetséges a vércukor hirtelen változásainak, pozitív vagy negatív kisiklásainak azonnali észlelése és a korrekció követése (9).

A Magyar Diabetes Társaság ajánlása szerint a vércukormérőknél ISO 15197/2013 szabványnak kell megfelelnie, tehát nem mindenféle készülék használható Magyarországon, a leggyakoribbak és megbízhatóak: D-Cont IDEAL, D-Cont TREND, Accu-Chek típusúak, One Touch család. (Mivel ez utóbbi glükózspecifikus enzimmetodikát alkalmaz, icodextrinkezelt, peritoneálisan dializált betegekben ez alkalmazható.) A második generációs Ideal teszteszközökkel szintén elfogadható pontossággal mérhető

a szöveti glükóz szintje icodextrinnel kezelt PD-betegekben. A vércukormérések gyakoriságát, módját, kivitelezését egyénre szabottan kell megállapítani a diabetes típusa és az alkalmazott antidiabetikus kezelés fajtája szerint, befolyásolja továbbá a beteg hypoglykaemia-rizikója. Ha jelentős az eltérés a HbA_{1c} és a mért kisebb számú vércukoreredmények között, javasoljuk a páciens számára, hogy mérjen többször, mérlegeljék a HbA_{1c} egyéb ok miatti eltéréseinek lehetőségét. A vércukornapló mellett kérjük be a vércukormérőt, a memóriából ellenőrizhető a bejegyzett vércukorértékek pontossága.

Dializált betegek esetén heti három-négy értékpár mérését javasoljuk induláskor. Hemodializáltak esetében az egyik héten ez a dialízisnapokon, a másik héten pedig a nem dialízisnapokon három különböző napszaki főétkezéshez csatoltan történjen. A naplóban megjelölhetőek a hemodialízis napjai és a műszakbeosztás is, így az ezt követő 6-12 óra értékeit külön tudjuk elemezni. PD-ben a hetek homogének, itt csak a hétköznapi és a hétvégi eltérő diétás és mozgásvizonyaira kell figyelniük. Soron kívüli ellenőrzés szükséges, ha magas vagy alacsony vércukorértékekre jellemző tüneteket észlel a beteg, ha tartós fizikai aktivitást tervez vagy autót vezet.

A rendkívüli helyzetek megoldása – készenléti csomag

A készenléti felszerelés: diabetológiai dokumentáció, szőlőcukor-tabletták (3 g), kis dobozos valódi gyümölcsle, keksz, ásványvíz, vércukormérő és teszteszközök, ujjszűrő, inzulinkezelés esetén a tartóban lévő penek és pótpatronok, póttűk, orális terápia esetén az esedékes tabletták, mindez egy kisebb hűtőtáskában.

Vizsgálatra várakozás: éhgyomor esetén reggel vércukormérés, esetleg 1-2 E gyors hatású inzulin; kétóránként mérés, készenléti felszerelés legyen a betegnél; ha hazaért és már ehet – vércukormérés és korrekció + prandialis dóziskalkuláció. Ne legyen hemodialízis-napon tervezett vizsgálat!

Vendég dialízis: A kötelező nefrológiai dokumentáción túl legyen a betegnél diabetológiai dokumentáció, legutolsó ambuláns lap (mit/mikor/mennyit kap egy-egy inzulinból vagy tablettából); külföldre angol nyelvű kísérőlevél; a szükségesnél körülbelül 50%-kal több inzulint vigyen, ügyeljen a szélsőséges hőmérsékleti viszonyok kiküszöbölésére; előre próbáljon diabeteses ételeket rendelni a fogadó helyen vagy utazás közben; a fistula/CVC/PD-katéter régiójának fokozott higiénés kezelése; megfelelő mennyiségben legyenek nála a szükséges kötszerek.

Utazás: Hosszabb utazás alatt étkezési és inzulin/tabletta alkalmazási idők kisebb módosításai szükségessé válhatnak. Kirándulópартnerek kellő informálása a cukorbetegségről, hogy tudjanak segíteni. Egyedül ne menjen messzire! A gyakoribb vércukor-ellenőrzés indoka: 1. Nem szokásos ételek (törekedjen a biztonságra, kerülje a mosatlan zöldségeket/gyümölcsöket, tojásételeket). 2. Várhatóan kifejezettebb fizikai aktivitás. (A dialízissel való koordinációt előre kell kiszámítani; ne legyen túl sok program egy napra.)

Orális antidiabetikumok a dialízisben

Előrehaladott veseelégtelenségben T2DM esetén a DPP-4-gátlók (DPP4i) preferáltak, az árviszonyokat is tekintve a szulfanilurea típusú gyógyszerek közül a gliquidon adható (33). A 30 ml/min/1,73 m² alatti GFR esetén további kutatást igényel az egyes diabeteskezelési módok hatásainak felmérése (34). A szulfanilurea típusú és DPP-4-gátló szerek dózisát a GFR-beszűküléshez kell adaptálni, az előbbieket esetében a hypoglykaemia lehetőségét is szem előtt kell tartani a dózis előírásakor. Várható a DPP-4i gyógyszer-család térhódítása ebben a betegcsoportban, részben a pleiotrop hatások előnyeit is tekintve (35). Az inzulinkezelésre való áttérés általában napi egyszeri bázisinzulin hozzáadásával kezdhető el, ennek inkább az étkezés előtti vércukorértékek szabják meg az indikációját, a HbA_{1c} kevésbé informatív.

Inzulinkezelés a dialízisben

Hemodializált, inzulinkezelés alatt álló betegekben az inzulinbeadás előtt javasolt a vércukormérés, ilyenkor a nem fistulás kéz használata előnyösebb, vagy az artériás szárból nyert vérmintát mérjük le a vérgáz-analizáló készülékkel. Az inzulinkezelés alapelvei dializált betegekben sem különböznek az átlagpopulációban érvényes szempontoktól, a bázis-bolus vagy premix típusú inzulinok használata egyéni megítélést igényel, a dózisokat azonban a dialízis stádiumának elérésekor általában a korábbi 50%-a körül lehet megadni. A jobb kiszámíthatóság, a kisebb hypoglykaemia-rizikó miatt elsősorban az analóg inzulinokra kell gondolnunk. Bár elméletileg az inzulinpumpás kezelés a hétköznapi élethez és a dialízishez rugalmasan igazodó szénhidrátanyagcsere-vezetést tesz lehetővé, egyelőre – a nem dializált betegekhez hasonlóan – nem terjedt el dializált betegek körében sem a használata. Hemodialízisben a dialízisnapok inzulinigénye kisebb a nem dialízisnapokhoz képest. PD-kezelés indítását követően pedig, a hasi dializálóoldatból felszívódó glükóz miatt, körülbelül 25%-kal növekszik a korábbi inzulinszükséglet. A dializált diabeteses betegek kezelésének hétköznapi gyakorlata egyelőre elmarad az optimálistól, a korábbi diabetológiai tanulmányokból ez a betegcsoport kimaradt, nincsenek a kezelésre vonatkozó útmutatók (36).

Hemodialízis és diabeteskezelés

A három hemodialízis-műszakot tekintve individuális módon határozható meg – a diabetológiai alapbeállítástól függően – az inzulinbeadási és étkezési időpontok rendje, a HD-napokat a vércukoreredmények ismeretében másféleképpen tervezve. A hagyományos három bolus + egy bázis vagy analóg bolus-bázis rendszerek általában az aktív, napszakonként eltérő inzulinigényű betegek számára javasoltak, a hagyományos vagy analóg premix készítmények

általában az idősebb korosztály kezelési módját jelentik. A hemodializált betegekben mutatózó hypoglykaemia-hajlam többféle okkal magyarázható, valószínű a malnutritio, a karnitindeficiencia, a renalis glükoneogenezis csökkenésének együttes szerepe (37).

Egy dialízisprogramba kerülő cukorbeteg esetén először fel kell mérni, mennyi ideje ismert a diabeteze, az előző diabetológiai gondozóhely dokumentációját tekintsük át, milyen HbA_{1c}-eredményei voltak, családi halmozódás van-e, milyen a diabetes típusa. A következő lépés a diétás ismeretekről és az életmódról való tájékozódás, a mérőeszközök és beadóeszköz ellenőrzése, a használatuk technikájának kontrollja. Különösen fontos, hogy mennyire tájékozott a páciens az alkalmazott inzulin vagy orális szer hatásainak lezajlásával kapcsolatban. Hemodialízis- (HD-) program esetén tisztában kell lennie a HD és non-HD napok inzulinszükségletének különbségével, amely akkor pontosítható, ha együttműködik a vércukorértékpárok kellő számú ellenőrzésében. A high flux kapillárisok az inzulin mosófolyadékba való filtrálódását okozzák. Idős betegekben a hypoglykaemia az elesés rizikóját növeli, dementiaprogressziót okoz, pánikrohamokkal téveszthető össze. A hemodialízishez használt dializálóoldatban a glükózkonzentráció legoptimálisabban az élettani szintet megközelítően 5-6,5 mmol/l körüli. Az ettől alacsonyabb koncentráció növelheti a hypoglykaemiás események számát, a nagyobb glükóztartalom pedig szükségtelen szisztémás glükózexpozíciót jelezhet. A PD-oldatok előírásakor ma már kötelezően gondolni kell a glükóztakarékos rezsimekre.

A hemodializált betegekben CGMS (folyamatos szöveti glükózmonitorozás) segítségével a dialízis alatt vércukorcsökkenést észleltek. Ennek a dialízis után is többnyire folytatódó hypoglykaemia-hajlamnak többféle oka lehetséges, például a glükóz elvesztése a mosófolyadékba, esetleg a salakanyagszint-csökkenéssel párhuzamosan javuló inzulinrezisztencia és jobb inzulinfelszabadulás, avagy a vörösvértestek pH-változás miatti fokozott glükózfelvétel (38). Korábbi klinikai tapasztalat, hogy a hemodialízis utáni 24 órában körülbelül 25%-kal csökken a bázisinzulin-igény (39). A poszthemodialízis-hypoglykaemia fázisa után gyakran – ellenregulációnak tulajdoníthatóan – átmenetileg magasabb vércukorértékekkel jellemezhető időszak következik, ezért kizárólag egyénenként felmérve adható meg ennek az időszaknak a megfelelő szénhidrátanyagcseré-vezetése, amelynek célja az ingadozások mérséklése (40). A glükoregulatorikus peptidok közül az inzulin, a C-peptid és a glükózdependens inzulinotrop peptid (GIP) koncentrációja csökkent intenzívebben a HDF (hemodialfiltráció) -kezelés alatt a HD-hez képest (41).

A dializált betegek csoportjában (n = 15 161; átlagos követési idő 1357 nap) az inzulinkezeléshez képest a myocardialis infarktus előfordulása nagyobb volt a szulfanilureát (HR 1,5×) és tiazolidindiont (HR 1,5×) kapó páciensek esetében (42). A dialízisindítást megelőző egy évben észlelt magasabb (HbA_{1c} 8% felett; random vércukorok 11,1 mmol/l felett) glykaemiás markerek a dialízis első évében magasabb globális és cardiovascularis mortalitással járnak (43).

A nefrológus szemszögéből a diabeteses betegcsoport több sajátágban különbözik a nem diabeteses betegcsoporttól. Ismerten rosszabb a diabeteses betegek ultrafiltrációs (UF) toleranciája, amelyet UF- vagy Na-profillal ellensúlyozhatunk (44). A tartós vérnyerés megoldása több problémát hordoz a dializált diabeteses betegekben, a fistulakialakítás a neointima-képződés miatt nehezebb (45), a kanülinfekciók gyakoribbak (46). Az anaemiakorrekció lehetőségei limitáltabbak (47). A diabeteses betegekben veseelégtelenség nélkül is jellemző a mediakalcifikáció (48). Tipikusan alacsony turnovervel jellemezhető csontbetegségük miatt a dializált diabeteses páciensek hajlamosabbak az érfali calcifikációra (49). Hemodializált diabeteses betegekben a retina érstruktúráinak volumenváltozása jelentősebb mértékben különbözik a dialízis előtt és után mérve a nem diabeteses betegekhez képest. Az antikoaguláns kezelés a vérzés rizikóját emeli, ezért a retinopathiás betegek heparinadagolását nagyon megfontoltan, APTI-t ellenőrizve végezzük (50). A szérumkáliumszint és a halálozás az átlagpopulációban U alakú kapcsolatot mutat. A GFR-beszűküléssel kísért szívelégtelenség növeli a mortalitást mind az alacsony, mind a magas káliumtartományokban, a diabetes jelenléte pedig tovább fokozza ezt a rizikót (51). A jelenség egyik lehetséges magyarázata a hyporeninaemiás hypoaldosteronismus, amely diabeteses betegekre jellemző, az emelkedett káliumszintre így fokozottan figyelni szükséges.

Peritonealis dialízis és diabeteskezelés

PD-kezelt betegeknél egyénre szabott módon az oldatcserékhez és étkezésekhez igazítjuk a diabetológiai kezelést. A nem glükózalapú PD-oldatok alkalmazásakor figyeljen a beteg a vércukoresés lehetőségére. A peritonealis dialízis maga szisztémás és lokális glükózterhelést jelent, CGMS-mérések alapján – az alkalmazott PD-oldat glükózkonzentrációjától és a transzportkaraktertől függően – növekszik a szöveti glükóz szintje. Ugyancsak individuálisan tervezhető meg adott PD-rezsim és diabetológiai terápia mellett a beteg étkezése és inzulinbeadása/orális antidiabetikus kezelésének rendje (52). A gyorsabb transzportkarakterű betegekben nagyobb a diurnális glükózvariabilitás (53). PD-programba kerüléskor ugyancsak az otthoni mérések alapján kalkulálható a PD-oldatból származó glükózexpozíció inzulinigény-változást okozó hatása.

A peritonealisan dializált betegcsoportban nem mutat korrelációt a HbA_{1c} és a vércukorértékek alakulása, nem utal az alacsonyabb HbA_{1c} a hypoglykaemia-rizikóra. Valószínűleg a CGMS lesz ebben a betegpopulációban a glykaemiás kontroll értékelésének megfelelő eszköze (54). Az újabb, nem glükóz típusú (például icodextrin) vagy low GDP peritonealis dializálóoldatok talán kevésbé károsítják a peritonealis felszínt, néhány tanulmány alapján a szisztémás metabolikus hatások is kedvezőbbek (55). A peritonealis dialízisben a betegek cardiovascularis rizikóját több, modalitástípussal összefüggő rizikófaktor befolyásolja,

például transzportkarakter, a residuais diuresis csökkenéséből eredő hiperozmolárisabb oldatokat tartalmazó rezsím bevezetésének igénye, avagy éppen glükózmentes oldatok bevezetése (56).

Szűrővizsgálatok és védőoltások – preventív szemlélet

A cukorbetegségnek macroangiopathiás (koszorúerek, agyi erek, alsó végtagi erek) és microangiopathiás (szemészeti, vese, neuropathia-diabetikus láb, gasztroenterológiai, urológiai, bőrgyógyászati) szövődményei alakulhatnak ki, ezek szűrése és korai felismerése javítja a kezelés eredményeit. A diabetikus neuropathia helyben is könnyen elvégezhető szűrése és kezelése javítja a betegek életminőségét, csökkentheti az amputációk számát. A diabetes fokozza a tünetesegény gyulladásos folyamatok és a daganatok rizikóját, a szűrés ezért is javasolható. Évente elvégzendő ellenőrző vizsgálatok: szemészeti, fül-orr-gégészeti, fogászati, nőgyógyászati-mammográfiás, illetve urológiai, bőrgyógyászati, hasi ultrahangvizsgálat, kardiológiai, neurológiai, érsebészeti, mellkasröntgen.

A nagyérszövődmények közül a hétköznapi életet leginkább befolyásoló két forma a cardialis érintettség és az alsó végtagi érszűkület. A szívinfarktus fájdalmak nélkül vagy atípusos tünetekkel jelentkezhet, állhat tüdővizényő háttérében vagy váratlan hypotonia, ritmuszavar lehet az első jele (57). Az alsó végtagi érszűkület

let a boka-kar index mérésével jól felismerhető. A dializált cukorbeteg naponta vizsgálja a lábát sérülések vagy fekély kialakulását keresve, hordjon minden nap váltott tiszta pamutzoknit és kényelmes cipőt (58). Az influenza- és Meningococcus-védőoltás is javasolt a dializált diabetikus betegek számára.

Összefoglalás

A diabetesben kialakuló vesebetegség epidemiológiai jelentősége indokolja ezen betegcsoport kezelésének ismételt áttekintését. A nefrológiában jelentkező újabb diabetesformák felismerési aránya a jövőben várhatóan javulni fog. Nagyobb hangsúlyt fog kapni a betegoktatás és az életmód-változtatás, és az ezzel egyidejű rendszeres vércukor-ellenőrzés. A HbA_{1c} ugyanis a glykaemiás kontroll értékelésében kevésbé ad támpontot. Az orális szerek többsége ellenjavallt veseelégtelenségben, a DPP-4-gátlók tekinthetők optimális választásnak. Az inzulinok közül – az individuális rezsimek tágabb lehetőségeit rejtő és hypoglykaemia szempontjából biztonságosabb – analóg készítmények részesítendőek előnyben. A hemodialízis utáni hypoglykaemia-veszély és a peritonealis dialízis okozta lokális és szisztémás glükósterhelés korrekciója jelentik a nefrológia további kihívásait. Erősíteniünk kell a megelőzést előtérbe helyező gondolkodást, a védőoltások és szűrővizsgálatok szükségességének elfogadását.

IRODALOM

1. <http://www.diabetesatlas.org>
2. <http://www.freseniusmedicalcare.com/en/investors/at-a-glance/outlook/>
3. Burrows NR, Hora I, Geiss LS, et al. Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes – United States and Puerto Rico, 2000–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(43):1165–70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6643a2>
4. Kulcsár I, Illés M, Kovács L. Dialíziskezelés Magyarországon 2010–2015. Hypertonia és Nephrologia 2016;20(5):208–12.
5. Gregg EW. The changing tides of the type 2 diabetes epidemic-smooth sailing or troubled waters ahead? Kelly West Award Lecture 2016. Diabetes Care 2017;40(10):1289–97. <https://doi.org/10.2337/dci16-0055>
6. Lo C, Ilic D, Teede H, et al. Primary and tertiary health professionals' views on the health-care of patients with co-morbid diabetes and chronic kidney disease – a qualitative study. BMC Nephrol 2016;17(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0262-2>
7. Lo C, Ilic D, Teede H, et al. The perspectives of patients on health-care for co-morbid diabetes and chronic kidney disease: A Qualitative Study. PLoS One. 2016;11(1):e0146615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146615>
8. Rattay KT, Rosenthal M. Reversing the diabetes epidemic: a role for primary care in identifying pre-diabetes and referral to an evidence-based program. Del Med J 2014;86(10):307–313; quiz 317.
9. Jermendy G, Gaál Z, Gerő L, et al. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőtt korban. Diabetologia Hungarica 2017;25(1):3–77.
10. Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, et al. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. Curr Diab Rep 2012;12(4):432–9. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0286-3>
11. Abe M, Hamano T, Hoshino J, et al. Is there a "burnt-out diabetes" phenomenon in patients on hemodialysis? Diabetes Res Clin Pract 2017;130:211–20. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.012>
12. Tien KJ, Lin ZZ, Chio CC, et al. Epidemiology and mortality of new-onset diabetes after dialysis: Taiwan national cohort study. Diabetes Care 2013;36(10):3027–32. <https://doi.org/10.2337/dc12-2148>
13. Chu YW, Wu WS, Hsu CF, et al. Bidirectional association between ESRD dialysis and diabetes: National cohort study. PLoS One 2017;12(3):e0173785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173785>
14. Chou CY, Liang CC, Kuo HL, et al. Comparing risk of new onset diabetes mellitus in chronic kidney disease patients receiving peritoneal dialysis and hemodialysis using propensity score matching. PLoS One 2014;9(2):e87891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087891>
15. Tifton N, Ahmad S, Rolfe C, et al. New-onset diabetes after renal transplantation. Diabet Med 2014;31(11):1284–92. <https://doi.org/10.1111/dme.12534>
16. Weinrauch LA, D'Elia JA, Weir MR, et al. Does diabetes impact therapeutic immunomodulation therapy decisions for kidney transplant recipients? Data from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplant (FAVORIT) trial. Int J Nephrol Renovasc Dis 2017;10:233–42. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S139901>
17. Pirsch JD, Henning AK, First MR, et al. New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial. Am J Transplant 2015;15(7):1882–90. <https://doi.org/10.1111/ajt.13247>
18. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary approaches in the management of diabetic patients with kidney disease. Nutrients 2017;9(8). <https://doi.org/10.3390/nu9080824>
19. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL, et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? Semin Dial 2015;28(2):159–68. <https://doi.org/10.1111/sdi.12348>

20. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
21. Koefoed M, Kromann CB, Juulsen SR, et al. Nutritional status of maintenance dialysis patients: low lean body mass index and obesity are common, protein-energy wasting is uncommon. *PLoS One* 2016;11(2):e0150012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150012>
22. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(12):2079-88. <https://doi.org/10.2215/CJN.02140214>
23. Bennett PN, Parsons T, Ben-Moshe R, et al. Intradialytic Laughter Yoga therapy for haemodialysis patients: a pre-post intervention feasibility study. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:176. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0705-5>
24. Chung YC, Yeh ML, Liu YM. Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs* 2017;26(13-14):1801-13. <https://doi.org/10.1111/jocn.13514>
25. García-Llana H, Remor E, Del Peso G, Selgas R. The role of depression, anxiety, stress and adherence to treatment in dialysis patients – health-related quality of life: a systematic review of the literature. [Article in English, Spanish] *Nefrología* 2014;34(5):637-57.
26. Li YN, Shapiro B, Kim JC, et al. Association between quality of life and anxiety, depression, physical activity and physical performance in maintenance hemodialysis patients. *Chronic Dis Transl Med* 2016;2(2):110-9. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.09.004>
27. Panduru NM, Nistor I, Groop PH, et al. Considerations on glycaemic control in older and/or frail individuals with diabetes and advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(4):591-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx021>
28. Coelho S. What is the role of HbA_{1c} in diabetic hemodialysis patients? *Semin Dial* 2016;29(1):19-23. <https://doi.org/10.1111/sdi.12408>
29. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 2014;27(2):135-45. <https://doi.org/10.1111/sdi.12198>
30. Bilo H, Coentrão L, Couchoud C, et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl2):iii1-142. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv100>
31. Joubert M, Fourmy C, Henri P, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107(3):348-54. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.026>
32. Yamada H, Funazaki S, Kakei M, et al. Diabetic ketoacidosis producing extreme hyperkalemia in a patient with type 1 diabetes on hemodialysis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017(pii):17-0068.
33. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1284-300. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft462>
34. Weinrauch LA, Segal AR, Bayliss GP, et al. Changes in treatment of hyperglycemia in a hypertensive type 2 diabetes population as renal function declines. *Clin Kidney J* 2017;10(5):661-5. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx020>
35. Coppolino G, Leporini C, Rivoli L, et al. Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials. *Pharmacol Res* 2017;pii:S1043-6618(17)30860-65.
36. Min T, Davies GI, Rice S, et al. Treatment choices for the glycaemic management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Analysis of the SAIL patient linked dataset. *Diabetes Metab Syndr* 2017;pii:S1871-4021(17):30353-3.
37. Hisano Y, Kaneto H, Kimura T, et al. Hemodialysis associated with severe and unpredictable hypoglycemia. *Intern Med* 2016;55(4):365-8. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.4495>
38. Jin YP, Su XF, Yin GP, et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2015;29(3):395-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.015>
39. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Care* 2010;33(7):1409-12. <https://doi.org/10.2337/dc09-2176>
40. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(5):302-13. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.38>
41. Jørgensen MB, Idorn T, Knop FK, et al. Clearance of glucoregulatory peptide hormones during haemodialysis and haemodiafiltration in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(3):513-20. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu327>
42. Lin TT, Wu CC, Yang YH, et al. Anti-hyperglycemic agents and new-onset acute myocardial infarction in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *PLoS One* 2016;11(8):e0160436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160436>
43. Rhee CM, Kovesdy CP, Ravel VA, et al. Association of glycemic status during progression of chronic kidney disease with early dialysis mortality in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(8):1050-7. <https://doi.org/10.2337/dc17-0110>
44. Dusilová Sulková S. Specific issues of dialysed diabetics in outpatient practice. *Vnitř Lek* 2008;54(5):519-22.
45. Siddiqui MA, Ashraff S, Carlisle T. Maturation of arteriovenous fistula: Analysis of key factors. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36(4):318-28. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.4.318>
46. Izoard S, Ayzac L, Meynier J, et al. Infections on catheters in hemodialysis: Temporal fluctuations of the infectious risk. *Nephrol Ther* 2017;13(6):463-9. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.01.021>
47. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):823-34. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.040>
48. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83(6):E212-20. <https://doi.org/10.1002/ccd.25387>
49. Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, et al. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary – results from a nationwide clinical audit. *BMC Nephrol* 2013;14:155. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-155>
50. Chang IB, Lee JH, Kim JS. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Retina* 2017;37(5):896-905. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001262>
51. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46(3):213-21. <https://doi.org/10.1159/000479802>
52. Skubala A, Zywiec J, Żelobowska K, et al. Continuous glucose monitoring system in 72-hour glucose profile assessment in patients with end-stage renal disease on maintenance continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med Sci Monit* 2010;16(2):CR75-83.
53. Mori T, Chida M, Oba I, et al. Diurnal variations of blood glucose by continuous blood glucose monitoring in peritoneal dialysis patients with diabetes. *Adv Perit Dial* 2014;30:54-9.
54. Oei E, Samad N, Visser A, et al. Use of continuous glucose monitoring in patients with diabetes on peritoneal dialysis: poor correlation with HbA_{1c} and high incidence of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2016;33(9):e17-20. <https://doi.org/10.1111/dme.12988>
55. Saxena AB. Recent advances in the management of peritoneal dialysis patients. *F1000Prime Rep* 2015;7:57. <https://doi.org/10.12703/P7-57>
56. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The current state of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11):3238-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010112>
57. Ronco C, Ronco F, McCullough PA. A call to action to develop integrated curricula in cardiorenal medicine. *Blood Purif* 2017;44(4):251-9. <https://doi.org/10.1159/000480318>
58. Chen SC, Lee MY, Huang JC, et al. Association of diabetes mellitus with decline in ankle-brachial index among patients on hemodialysis: A 6-year follow-up study. *PLoS One* 2017;12(4):e0175363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175363>

EREDETI KÖZLEMÉNY

Szérumhúgysavszint hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013., 2015. évi adatai alapján – I. rész

Bevezető gondolatok. Betegek és módszer. Alapadatok

KÉKES Ede¹, PAKSY András², ALFÖLDI Sándor³

ÖSSZEFOGLALÁS Világszerte az általános populációban végzett szűrések alapján észlelik a szérumhúgysavszint átlagának emelkedését mindkét nemben. Ez a növekedési tendencia érvényes a hypertóniabetegségre is. A szerzők a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatainak felhasználásával vizsgálták 47 372 hypertóniás betegben (22 688 férfi, 24 684 nő) a szérumhúgysavszint alakulását és összefüggését az életkorral, kockázati tényezőkkel, antropológiai, metabolikus jellemzőkkel, vérnyomással, a vérnyomáscélértékekkel, szervkárosodásokkal, gyógyszeres kezeléssel, valamint a társbetegségekkel. Elemzésük első részében bemutatják az elemzés módszerét és az alapösszefüggéseket. A húgysavszint magasabb férfiaknál, mint nőknél, a kor előrehaladásával értéke emelkedik. A szisztolés és diasztolés vérnyomás emelkedése a szérumhúgysavszint növekedésével jár, amelynek trendje a szisztolés nyomás esetében szignifikánsan nagyobb. A hölgyeknél az emelkedési trend kisebb és mindig alacsonyabbak a húgysavértékek. Azoknál, akik nem érik el a célvérnyomást, a húgysavérték magasabb. A társbetegségek jelenléte szignifikánsan növeli a szérumhúgysavszintet.

Kulcsszavak: szérumhúgysav, Magyar Hypertonia Regiszter, hypertonia

Serum uric acid level in hypertension. Domestic experience based on the data of the Hungarian Hypertension Register 2011., 2013., 2015. Part I. Introduction. Patients and methods. Basic data

Kékes E, Paksy A, Alföldi S.

SUMMARY Worldwide, screening in the general population detects an increase in serum uric acid levels in both sexes. This growth trend is also valid for hypertension. Authors studied the incidence of serum uric acid levels and its correlation with age, risk factors, anthropological, metabolic characteristics, blood pressure, blood pressure target, organ damage, age-related co-morbidity and drug therapy in 47,372 hypertensive patients (22,688 males, 24,684 women). In the first part of their analysis they present the method of analysis and the basic correlations. The uric acid level is higher in men than in women, with the advancement of age increasing. Increases in systolic and diastolic blood pressure are associated with increases in serum uric acid levels, with a tendency for systolic pressure to be significantly higher. For ladies, the rising trend is smaller and always lower in uric acid values. The uric acid value is higher in patients with the non-target blood pressure. The presence of co-morbidity significantly increases serum uric acid levels.

Keywords: serum uric acid, Hungarian Hypertension Registry, hypertension

¹ Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

² Aesculap Akadémia Doktorjelöltek Iskolája, Budapest

³ Szent Imre Oktatókórház, Anyagcsereközpont, Budapest

Levelezési cím:

Kékes Ede

E-mail: kekesede@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.008>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(2):71-8.

Bevezető gondolatok

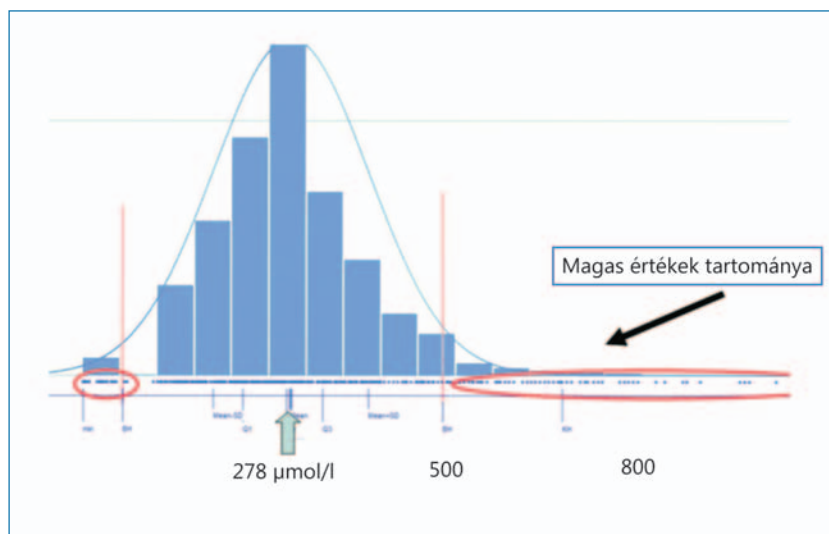
A szérumhúgysavszint gyermekkorban fiúknál és lányoknál alig tér el egymástól, azonban már serdülőkorban különbség alakul ki a két nem között. Egészséges férfiaknál a húgysavszint magasabb lesz, mint a hölgyeknél. Ennek oka, hogy a nemileg érett nőknél az ösztrogénanya-

gok által fokozódik a veseurátclearance (1). A menopauza után a húgysavszint az egészséges hölgyeknél a továbbiakban megközelíti vagy eléri a férfiaknál észlelt értékeket. Ha a nők a posztmenopauza időszakában hormonpótló terápiában részesülnek, akkor ez az idősebb kori növekedés kisebb mértékű lehet (2). Valójában nehéz meghatározni a szérumhúgysav (továbbiakban SH) „normális” értékét, vagy másképpen: tünetmentes SH-szintet. Általánosság-

ban elfogadjuk, hogy az SH-szint felnőtt férfiaknál 208–428,2 $\mu\text{mol/l}$ (3,5–7,2 mg/dl) közötti, és posztmenopauzás nőknél 154,6–356 $\mu\text{mol/l}$ (2,6–6 mg/dl) között mozog. Valójában az adott „egészséges” populáció aktuális normális átlagértékét rengeteg tényező befolyásolja a már említett életkori különbségeken kívül, mint az életvitel, étrend, geográfiai elhelyezkedés, klíma, valamint etnikai tényezők (3–5). Patofiziológiai oldalról nézve az SH-értékek jelentősen eltérhetnek azon tényezők által, amelyek befolyásolják az uráttermelődést vagy a vizeletben a kiválasztását. A magas purin- vagy fehérjetartalmú ételek fogyasztása, az alkohol, a fruktóztartalmú italok, a purinmetabolizmus enzimdefektusa fokozza a termelődést. A glomerularis filtrációs ráta (GFR) vagy tiaziddiuretikumok csökkentik az SH-kiürülést a vizelettel. Mindkét tényező által az SH-szint a vérben emelkedni fog (6). A kérdés másik oldala, ha az egyén olyan gyógyszereket szed, amelyek interferálnak a purinmetabolizmussal vagy fokozzák a vizeletben az urát-excreciót, akkor az SH-szint csökkenni fog. Külön kell megemlítenünk, hogy a laboratóriumi meghatározások közti különbségek is befolyásolhatják a közölt adatokat (7).

Az átlagos SH-szint folyamatos növekedésére először az Amerikai Egyesült Államokban figyeltek fel. *Dzau és munkatársai* 2011-ben összehasonlították az 1988–1994-es évek (NHANES III) (8) és a 2007–2008-as évek (NHANES 2007–2008) átlagos SH-szintjét (9). Az összehasonlítás az általános populációban történt jelentős mintavételezéssel (18 825, illetve 5707 egyén) történt. A húgysavértékek korekciált átlaga 20 év alatt szignifikánsan emelkedett 318,8 $\mu\text{mol/l}$ -ről 326,5 $\mu\text{mol/l}$ -re ($p < 0,01$). A jelenség nem korlátozódott az Amerikai Egyesült Államokra, hanem hasonló növekedési tendenciákat figyeltek meg a világ minden táján, ahol a modern civilizáció kialakult (10, 11). Hazánkban magunk is megfigyeltük, hogy 2010–2014 között folyamatosan növekedett mindkét nemben az átlagos húgysavszint, és ez a növekedés azóta is fennáll (12). A tünetmentes és tünettel járó esetek világszerte megnövekedett előfordulása mögött ismert, a jelenlegi életvitelünkkel kapcsolatos metabolikus, valamint egyéb kockázati tényezők által okozott szervi károsodások, illetve betegségek (diabetes, hipertonia, szívelégtelenség, veseelégtelenség) állnak (12, 13):

- Egyre több az idős egyének száma, és a húgysavszint az életkorral együtt emelkedik, férfiak és nők esetében egyaránt.
- A civilizált és a fejlődő országokban egyaránt nő az átlagtestsúly, egyre több egyénnél bizonyított a visceralis obesitas jelenléte.
- Megállíthatatlanul nő a magasvérnyomás-betegség, a metabolikus szindróma és a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája.
- A hipertonia kezelésében nagy a diuretikumok alkalmazásának aránya.



1. ábra. Az általános populációban végzett MÁESZ-szűrés 2013. évi szérumszintjeinek széles skálája 278 $\mu\text{mol/l}$ középponttal

- Cardiovascularis prevenció céljából sokan szednek kis dózisú acetilszalicilsavat.
- Az egészségtelen táplálkozás és a növekvő alkoholfogyasztás emeli a húgysavszintet.
- Növekszik a krónikus vesebetegség gyakorisága.
- Egyenletesen emelkedik a szervtranszplantáció (ciklosporinhasználat) gyakorisága.

A felsorolt tényezők magyarázzák azt is, hogy az általános populációban végzett szűrések alkalmával az átlagértékeknek igen nagy a szórása, mert a rejtett károsodások és a befolyásoló tényezők széthúzzák az átlagot és növelik a szórást. Ezt kívánjuk bemutatni az 1. ábrán, amelyben a 2013. évi, mindkét nemre vonatkozó átlagértékek szórását mutatjuk be. Ez is magyarázza az átlagértékek folyamatos növekedését. Ezek miatt alakult ki az a klinikai gyakorlat, hogy csak a normális felső határára figyeljünk, azaz mikor beszéljünk hyperurikaemiáról. Ez a jelenlegi nemzetközi sztenderdek alapján felnőtt nőknél 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl), férfiaknál 420 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) (14). A húgysavnak a cardio-reno-metabolikus betegségekben ismertté vált patofiziológiai szerepéről nyert új tapasztalatok, valamint a húgysavszint világszerte bekövetkezett progresszív növekedése miatt felmerült a normális értékek revíziója is, amely szerint a leghelyesebb egységesen mindkét nemben csak a 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/l) alatti értékeknél beszélni normális húgysavszintről (15). Jelen közleményünkben a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján a szérumszint és a hipertonia kapcsolatával kívánunk foglalkozni.

Betegek és módszer

A közlemény összeállítása a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszterének (MHR) adatbázisa alapján készült. Az MHR célvezérelt, a hipertóniás populáció alapvető tulajdonságairól, a hipertóniabetegség stádiumainak,

MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG – HYPERTONIA REGISZTER ADATLAP

ÁLTALÁNOS ADATOK:

születési év: férfi: ☐ nő: ☐
 testsúly: kg testmagasság: (cm) derékméret: (cm)
 koleszterin: mmol/l HDL-koleszterin: mmol/l
 TG: mmol/l vércukor: mmol/l CN: mmol/l
 Se-kreatinin: μmol/liter húgysav: mmol/l GFR: ml/perc
 Vérnyomás: / Hgmm pulzus: ütés/perc (utolsó kontroll)

ABPM VIZSGÁLAT

készült: ☐ nem készült: ☐

24 órás diasztolés átlag: Hgmm diasztolés átlag: Hgmm
 Diurn.index diasztolés: % diasztolés: Hgmm

RIZIKÓ BECSLÉS ADATAI:

- Dohányzás:

cigaretta	nem ☐	igen ☐	<10 ☐ szál/nap	11-20 ☐ szál/nap	>20 ☐ szál/nap
szivar	nem ☐	igen ☐			
pipa	nem ☐	igen ☐			
- Alkohol

	nem ☐	igen ☐
--	------------------------------	-------------------------------
- Családi előzmény (szívinfarktus, agyvérzés, érszűkület, cukorbetegség, hipertónia)

	nem ☐	igen ☐
--	------------------------------	-------------------------------
- Saját előzmény

cukorbetegség	igen ☐	nem ☐	infarktus	igen ☐	nem ☐
vesebetegség	igen ☐	nem ☐	perifériás érszűkület	igen ☐	nem ☐
mellkasi fájdalom	igen ☐	nem ☐	agyi érszűkület	nem ☐	igen ☐
- Mióta ismert a hipertónia

1 hó ☐	1-6 hó ☐	7-12 hó ☐	1-2 év ☐	2-5 év ☐	>5 év ☐
-------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	--------------------------------
- Hypertonia formája

essentialis ☐	renovascularis ☐	renoparenchymás ☐
endocrín ☐	egyéb ☐	
- Célszerv károsodás

EKG negatív ☐	EKG pozitív ☐	"Volt" kritériumok ☐	Strain" jelek ☐	Ischemia ☐
LvH(echo) ☐	EKG pozitív ☐			
Vizelet fehérje ☐	labor pozitív ☐			
Mikroalb. ☐	labor pozitív ☐			

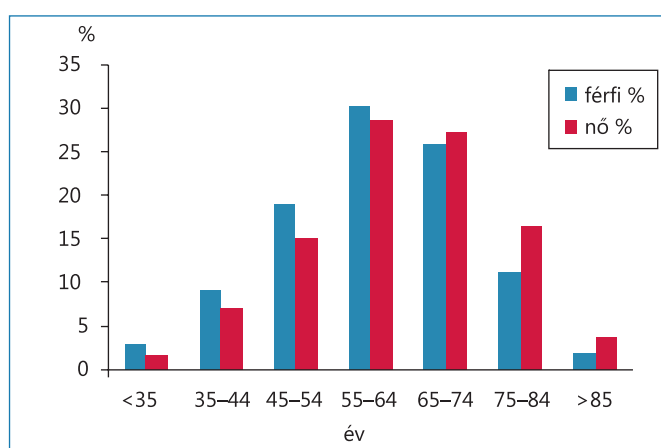
ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK:

- | | | | |
|--|--|--|--|
| ☐ 1. ACE gátlók | ☐ 2. ARB-k | ☐ 3. direkt renininhibitorok | ☐ 4. aldosteronantagonisták |
| ☐ 5. dihidropyridin kalciumantagonisták | ☐ 6. nem dihidropyridin kalciumantagonisták | ☐ 7. tiazid diuretikumok | |
| ☐ 8. indapamid | ☐ 9. bétablokkolók | ☐ 10. nem szelektív béta/alfa-1 blokkolók | |
| ☐ 11. harmadik generációs béta-blokkolók (NO) | ☐ 12. alfa-1-adrenerg receptor blokkolók | | |
| ☐ 13. imidazolin-1-receptorantagonisták | ☐ 14. centrális alfa-2-receptorantagonisták | ☐ 15. direkt vazodilatátorok | |

2. ábra. Az MHR adatlapja, amely a kitöltés után egy statisztikai szempontból feldolgozásra alkalmas adatbázisba került

a vérnyomáscsökkentés célértékelésének előfordulási gyakoriságáról, a kockázati tényezőkről, a társbetegségekről és a terápiáról ad folyamatosan 2002 óta kettő-négy évenként tudományos, gyakorlati információt. Populációszinten alkalmas az ellátás hatékonyságának nyomon követésére is. A mintavétel ismételt, egyszerű típusú (ho-

mogénnek tekintett csoportra jellemző) volt, az ország minden részére kiterjedő egyenletes eloszlású (megye, város, kistérség). Az egyének kiválasztása minden esetben a háziorvosi rendelőben történt, az egymást követő rendelési napokon, az egymást követően megjelent hypertóniás betegek kerültek regisztrálásra, a beleegyezést kö-



3. ábra. A vizsgálatba bevont betegek korcsoport szerinti százalékos eloszlása

vető MHR-adatlap kitöltésével (2. ábra) és az aktuális vizsgálattal (szisztematikus mintavétel, megjelenési sorrend alapján). Felnőtt, kezelt hypertoniás betegek 18 éves kortól 90 évesig kerültek a HR adatbázisába (16–18). A betegek gyógyszeres kezelésben részesültek. Az adatgyűjtés folyamán nem történt beavatkozás a kezelésbe.

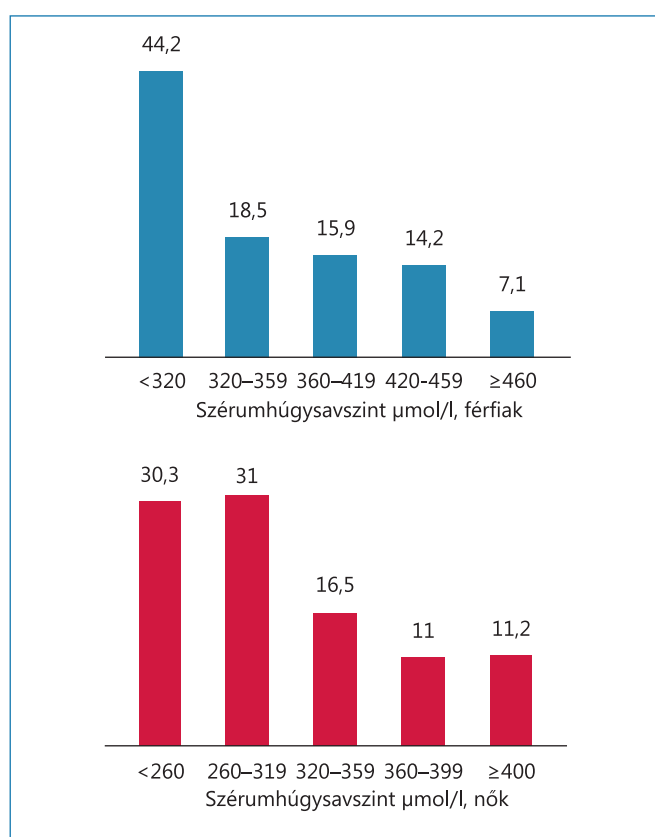
A közlemény az MHR 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján került összeállításra. A 2011. évi regiszteradatok szerint a hypertoniás betegek 76%-ában történt húgysavmeghatározás, 2013-ban ez az arány 87%, 2015-ben 93%. A statisztikai elemzésbe bevont hypertoniás betegek száma összesen 47 372 fő, 22 688 férfi (47,9%) és 24 684 nő (52,1%). A regiszterben szereplő primer adatok, valamint az ezekből származtatott 43-féle laboratóriumi, anamnesztikus és klinikai tényező bevonásával történtek a statisztikai elemzések. A statisztikai feldolgozásban férfiaknál $> 420 \mu\text{mol/l}$, nőknél a $> 360 \mu\text{mol/l}$ húgysavszint-határérték szerint történt a csoportosítás a hyperurikaemia meghatározására.

A keresztmetszeti jellegű vizsgálatban a leíró statisztikai módszerek mellett lineáris trendszámítást (χ^2 -próba), többváltozós lineáris regressziót, valamint többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. A diszkrét változókat z-próbával hasonlítottuk össze, a folytonos változókat ANOVA, valamint t-próba alkalmazásával. Az adatok elemzése Statistica v.10 szoftver (Tulsa, Oklahoma, Amerikai Egyesült Államok) programcsomaggal történt.

Eredmények

A vizsgálatba került hypertoniás betegek életkormegoszlása

A vizsgálatban 22 688 férfi (átlagéletkor 60,2 év) és 24 684 nő (átlagéletkor 63,4 év) szerepel. A korcsoportok eloszlását 10 éves bontásban, illetve 35 év alatt és 85 év felett a 3. ábra mutatja. Az eloszlás jelzi, hogy a hypertoniabetegség mely korcsoportokat érinti kiemelten. Az előfordulás



4. ábra. A szérumsavértékek eloszlása férfiaknál és nőknél az esetek százalékában

férfiaknál a felnőttkor kezdetétől 64 éves korig nagyobb, ezután folyamatosan a nő előfordulás mutat nagyobb értéket. A betegek túlnyomó többsége 55 és 74 év közötti volt.

A húgysavértékek eloszlása férfiaknál és nőknél

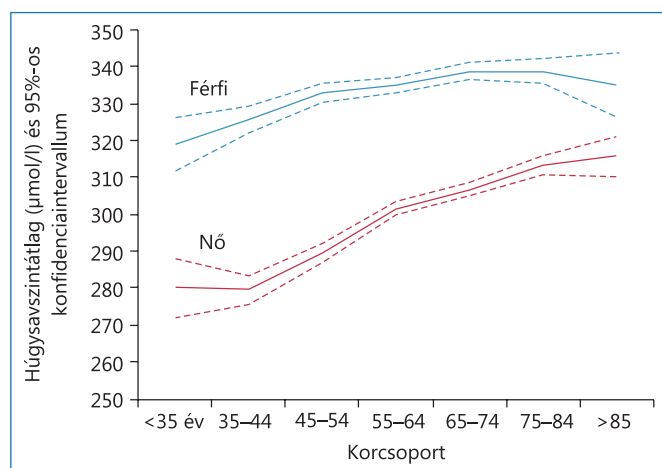
A vizsgált hypertoniás betegeknek a húgysavértékek eloszlását a 4. ábra mutatja.

A 4. ábra szerint a férfiaknál az eloszlás magasabb szinten van, és még $460 \mu\text{mol/l}$ feletti értékek is 7,1%-ban fordulnak elő. Nőknél az eloszlás szignifikánsan az alacsonyabb értékek felé tolódik, hiszen $320 \mu\text{mol/l}$ alatt van az esetek 61,3%-ában, míg férfiaknál a $320 \mu\text{mol/l}$ alatti előfordulás csak 44,1%-os.

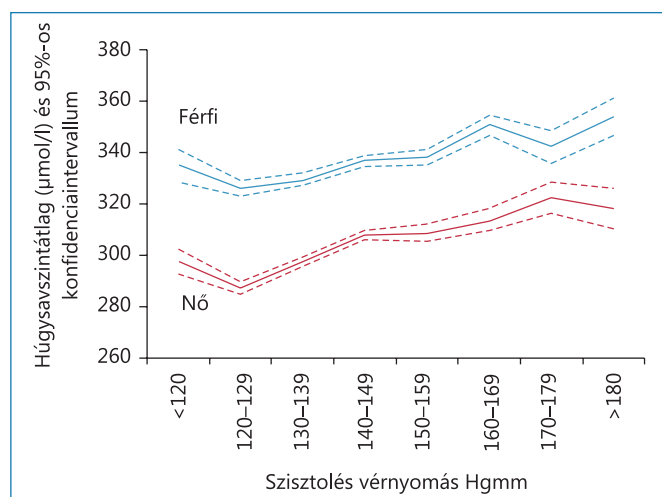
Húgysavszint és életkor

Az SH-szint az életkor előrehaladásával párhuzamosan mindkét nemből emelkedik, a növekedés trendje mindkét nemből szignifikáns, nőknél nagyobb méretű ($p < 0,001$). A férfiaknál az SH-szint nagysága minden csoportban szignifikánsan nagyobb ($p < 0,001$), mint a nőknél, ugyanakkor a két színtgörbe – a kor előrehaladása során – egyre inkább közelít egymáshoz. Férfiaknál 85 év felett az SH-szint kissé csökken, nőknél az emelkedés folyamatos (5. ábra).

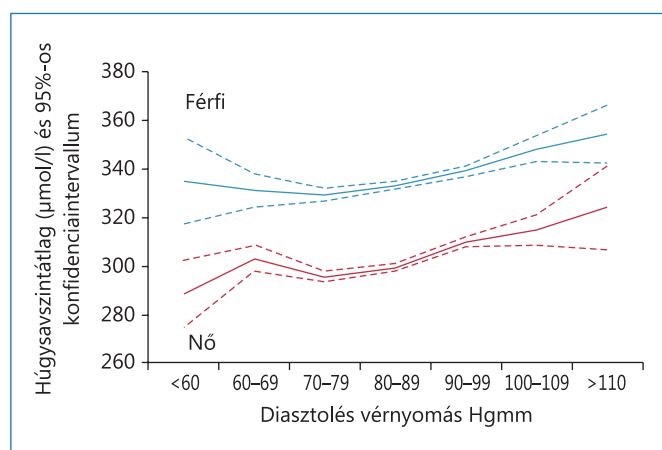
A férfiaknál a hyperurikaemiás esetek ($> 420 \mu\text{mol/l}$) száma 3121 volt, az összes eset 13,7%-a. Ezeknél az átlag-



5. ábra. Húgysavszint nemek és korcsoportok szerint



6. ábra. Húgysavszint és szisztolés vérnyomás



7. ábra. Húgysavszint és diasztolés vérnyomás

életkor 61,4 (12,7) év. Nőknél a hyperurikaemia (> 360 $\mu\text{mol/l}$) előfordulása 21,6%, ezeknél az átlagéletkor 65,5 (12,1) év. Nőknél az előfordulás duplája a férfiakhoz viszonyítva. Itt a szignifikánsan magasabb életkorátlag jelzi, hogy nőknél idősebb korban folyamatosan emelkedik a húgysavszint.

1. táblázat. Húgysavszint és célvérnyomás

Vérnyomás 140/90 Hgmm alatt	Húgysav ($\mu\text{mol/l}$)					
	Férfi			Nő		
	N	Átlag (SD)	P	N	Átlag (SD)	P
45 év alatt						
Igen	1155	314,4 (84,2)	<0,001	868	266,5 (71,4)	<0,001
Nem	1534	331,2 (86,5)		1053	290,4 (80,0)	
45-64 éves						
Igen	4590	328,6 (83,7)	<0,001	5150	287,8 (74,7)	<0,001
Nem	6576	338,1 (84,0)		5837	305,8 (81,1)	
65 éves és idősebb						
Igen	3732	331,3 (85,2)	<0,001	5518	302,2 (82,0)	<0,001
Nem	5081	344,0 (89,1)		6258	316,2 (83,6)	

Húgysavszint és vérnyomás

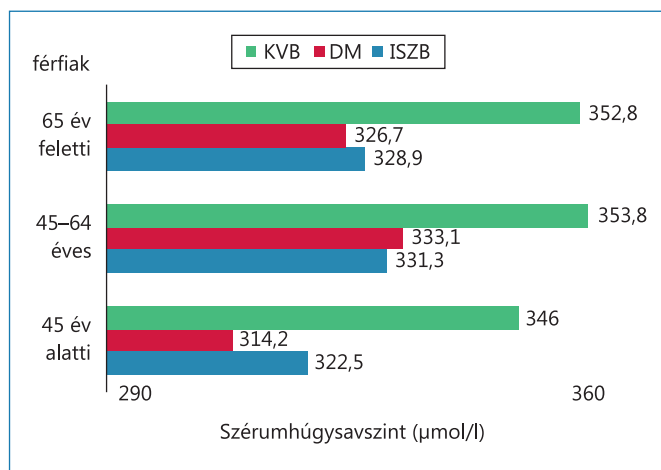
A szisztolés vérnyomásnál (6. ábra) a 120 Hgmm alatti csoportban mindkét nem esetén magasabb az SH-szint, mint a 120–129 Hgmm-es csoportban, a különbség szignifikáns (férfiaknál $P = 0,013$; nőknél $P < 0,001$). 120 Hgmm feletti csoportokban fokozatosan emelkedik az SH-szint, a trend szignifikáns (férfiaknál $P < 0,05$, nőknél $P < 0,01$). A férfiak esetében minden korcsoportban szignifikánsan ($P < 0,001$) nagyobb az SH-szint.

A diasztolés vérnyomás esetén (7. ábra) a férfiaknál a 60 Hgmm alatti csoportban valamivel magasabb az SH-szint, mint a 60–69 Hgmm-es csoportban, azonban ez nem éri el a szignifikanciaküszöböt ($P = 0,67$), nőknél inkább alacsonyabb az SH-szint is, a trend itt is szignifikáns ($P < 0,05$ mindkét nemnél). Az SH-szint minden vérnyomáscsoport esetében szignifikánsan ($P < 0,001$) nagyobb férfiaknál, mint nők esetében.

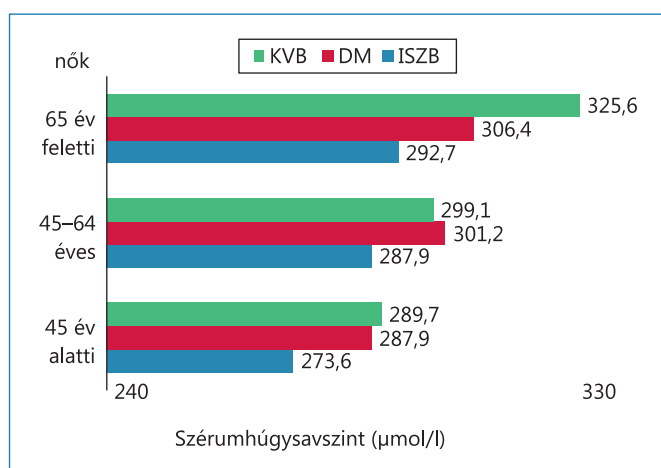
Húgysavszint és célvérnyomás

Korcsoportonként vizsgáltuk a 140/90 Hgmm alatti célvérnyomást elérők és az ezt a vérnyomásértéket meghaladók húgysavszintjét. Minden korcsoportban és mindkét nemben szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között. A célvérnyomást elérőknél a húgysavszintek alacsonyabbak.

Az 1. táblázat jelzi, hogy minél idősebb a hypertóniás beteg, annál nagyobb az SH-szintje, ugyanakkor mindhárom korcsoportbontásnál a célvérnyomást elérők esetében szignifikánsan kisebb az SH-szint.



8. ábra. A szérumhúgysavszint társbetegségekben az életkor függvényében, férfiaknál



9. ábra. A szérumhúgysavszint társbetegségekben az életkor függvényében, nőknél

Húgysavszint és hypertóniával társult betegségek

A hypertóniabetegségben leggyakoribb három társbetegségben vizsgáltuk az SH-szintet. A társbetegségek meghatározásánál a diabetes mellitust (DM) a kezelőorvos bejelentése alapján fogadtuk el. Az ischaemiás szívbetegség (ISZB) akkor került be, ha a beteg myocardialis infarctuson esett át vagy igazolt angina pectorisa volt, illetve az EKG-n ischaemiás (ST-T elváltozás) jelek vagy lezajlott necrosis jelei voltak láthatók. Krónikus vesebetegség (KVB) a felállított diagnózis vagy az eGFR 60 ml/min alatti volt, illetve a vizeletben fehérjét találtak. A társbetegségek között igen nagy átfedések vannak, ezért az elemzésekben a társbetegségek kombinációi szerint is vizsgáltuk a húgysavszinteket.

A 8. és 9. ábrán mutatjuk be a három társbetegségben az SH-szintet a korcsoportok függvényében. Három korcsoportbontást végeztünk: 45 év alatt, 45-64 év között és 65 év felett. Férfiaknál az ISZB 5018 (22,13%), a DM 2433 (10,73%), a KVB 1276 (5,62%) esetben fordult elő. Nők esetében az ISZB előfordulása 3636 (14,7%), DM 1851 (7,4%) és KVB 3985 (16,1%) esetben állt fenn.

2. táblázat. A társbetegségek együttes előfordulása a vizsgált hypertóniás populációban a kor függvényében

Férfi	<45 év	45-64 év	65 év <	Összes
Nincs társbetegség	1 475	3 915	2 187	7 577
1	913	4 114	2 947	7 974
2	239	2 156	2 210	4605
3	52	810	1 154	2016
4	10	171	315	496
Összes	2 689	11 166	8 813	22 668
Társbetegség (%)	45,14	64,93	74,7	66,57
Nő	<45 év	45-64 év	65 év <	Összes
Nincs társbetegség	948	3 712	2 399	7059
1	672	4 121	4 144	8937
2	232	2 236	3 359	5827
3	61	773	1 534	2368
4	8	145	340	493
Összes	1921	10 987	11 776	24684
Társbetegség (%)	50,65	66,21	79,4	71,4

Férfiaknál mind a három korcsoportban a legnagyobb húgysavszint KVB-ben fordul elő. 45 év alatt a három társbetegség egyaránt kisebb húgysavszintet mutat, mint 45 év felett.

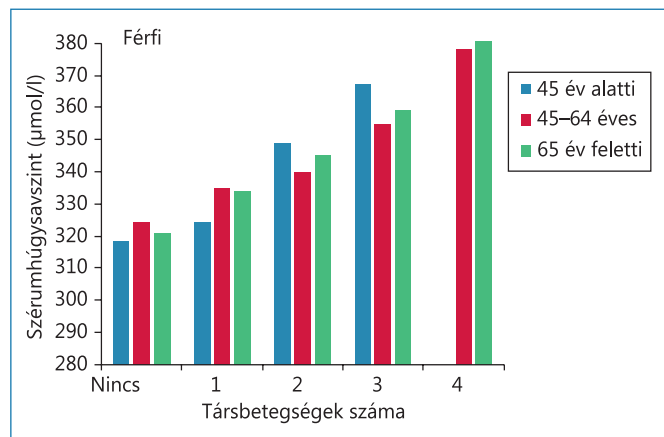
Nők esetében mindhárom társbetegség a korral együtt egyre magasabb szérumhúgysav-átlagértéket mutat. A legnagyobb SH-szint a 65 év felettiéknél figyelhető meg. Az ISZB és KVB 65 évig csaknem egyforma SH-átlagértéket mutat, 65 év felett KVB-ben a legnagyobb.

A hypertóniás betegek nagy részében – főként idősebb korban – több társbetegség együttesen van jelen. Az alábbiakban a DM, ISZB és KVB mellett az anamnézisben szereplő perifériás ér betegség (PAD) jelenlétét is figyelembe vettük, így maximum négyes társulás fordult elő. A társbetegségek társulását, együttes előfordulását az egyes korcsoportokban, a két nem vonatkozásában a 2. táblázatban mutatjuk be.

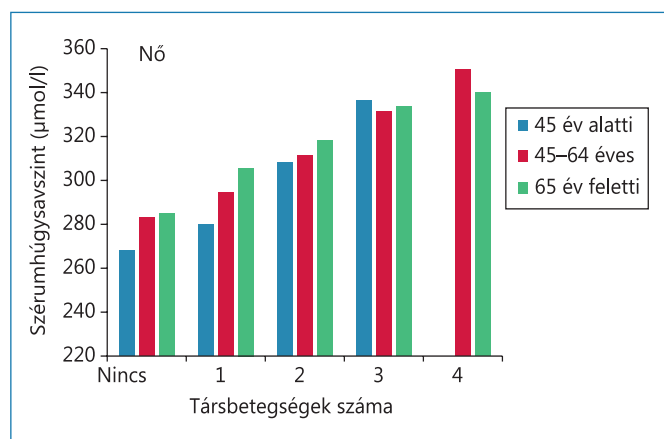
A társbetegségek számának növekedésével jelentős mértékben és folyamatosan emelkedik a húgysavszint. A legalacsonyabbak a húgysavértékek, ahol a hypertónia mellett nem volt társbetegség, míg a legmagasabb értékeket a négy társbetegség együttes jelenlétében észleltük. Az emelkedés trendje mindkét nem esetében szignifikáns volt ($P < 0,01$) (10. és 11. ábra). A 45 év alatti korcsoportban négy társbetegség egyik nemből sem fordult elő.

Fontos megfigyelésnek tartjuk, hogy a 45 év alatti korcsoportban magasabb a húgysavszint a két és három társbetegség jelenlétében, szemben a másik két korcsoporttal.

Nőknél az SH-szint egyenletesen emelkedik a társbetegségek számával. 45 év alatt itt sincs négy társbetegség együttes jelenléte.



10. ábra. Szérumhúgysav és a társbetegségek száma a korcsoportok függvényében, férfiaknál



11. ábra. A szérumhúgysavszint és a társbetegségek száma a korcsoportok függvényében, nőknél

Megbeszélés

A fejlett amerikai és európai országokban már a 70-es években megindult a szignifikáns növekedési tendencia a hyperurikaemia és a köszvény vonatkozásában és ez a 2000-es években tovább folytatódott (8, 9, 19, 20). A húgysavszint folyamatos növekedési tendenciája azonban érvényes az úgynevezett tünetmentes esetekre is. A Framingham Heart Studyban (21) egy négyéves megfigyelés alatt, a Framingham Offspring Studyban (22) 12 éves megfigyelés alapján regisztrálták a szérumhúgysavszint folyamatos növekedését nem hipertóniás egészséges egyéneknél. 2018-ban a Tajvan I-Lan Longitudinal Aging Study (23) keretében igen fontos megállapításokat demonstráltak 973 nem hipertóniás és nem diabeteses 50 év feletti egyéneken végzett megfigyelés alapján. Három SH-szint mellett történtek az összehasonlítások. A harmadik tercilisnél (legmagasabb húgysavszint) idősebb egyéneket, illetve a férfiak domináltak, és szignifikánsan nagyobb volt a szisztolés vérnyomás, BMI, a szérumtriglicerid-szint, LDL-koleszterin

és alacsonyabb HDL-koleszterin ($P < 0,05$) szemben az alacsonyabb SH-értékű első és második tercilis esetében. A magas SH-szint mellett nagyobb hs-c-RP-t és kóros carotis-IMT-t (intima-media-vastagság) mértek ($P < 0,001$). Ez igen fontos és megbízható tanulmány volt, amely megerősíti, hogy a „tünetmentes” magas húgysavértékek esetében is már számolni kell szervi károsodásokkal, az atherosclerosis kialakulásával. Ezeket a tényeket más vizsgálatok és szerzők is alátámasztották (24, 25). Vita folyik azon, hogy az SH-szint jelzője vagy okozója a cardiovascularis betegségeknek (26), de tény, és ebben egyetértés van az utóbbi évek nagy összefoglaló és elemző közleményeiben (27, 28), hogy szoros összefüggés van az SH-koncentráció és a kor, nem, vesefunkció, a vérnyomásszint és a metabolikus jellemzők (obesitas, vércukor, lipidprofil) között. Mindezekből következett, hogy az SH-érték növekedésével együtt jár az ISZB, a myocardialis infarctus és a stroke megjelenésének kockázata, illetve az összes cardiovascularis mortalitás növekedése (29, 30). Ami a hypertóniabetegséget illeti, már a kialakulásában is szerepet játszik mint prediktor (21, 22), másrészt a PIUMA (31) és a PAMELA (32) vizsgálat egyértelműen bizonyította, hogy hypertóniában a magasabb SH-szint a cardiovascularis események, valamint a cardiovascularis és összmortalitás kialakulásának előrejelzője.

Hazánkban Kékes és Kiss, valamint Alföldi foglalkozott a szérumhúgysavszint jelentőségével az általános populációban és hypertóniabetegségben (33, 34). Kékes és munkatársai a MÁESZ-munkacsoport nevében jelezték, hogy a magyar általános populációban 2010 és 2014 között az átlagos lakossági húgysavszint szignifikáns növekedést mutatott (12). Ez a növekedés a következő években is folytatódott (35). Hypertóniabetegségben mi is szoros összefüggést találtunk a szérumhúgysavszint és az életkor, antropológiai tényezők, szisztolés vérnyomás, a vesefunkció romlása és az anyagcsere-komponensek nagysága között (18, 36).

Jelen közleményünk első részében az alábbi megfigyeléseket tettük:

- A húgysavszint – ugyanúgy, mint az általános lakossági szűréseknél – hypertóniabetegségben is magasabb és szélesebb húgysavszinteloszlást mutat, mint nőknél.
- A kor előrehaladásával nőknél nagyobb mértékben emelkedik a húgysavszint és időskorban megközelíti a férfiaknál észlelt értékeket, de nem éri el. Férfiaknál gyakori a $460 \mu\text{mol/l}$ feletti érték is.
- A szisztolés és diasztolés vérnyomás emelkedése együtt jár az SH-érték növekedésével, a növekedés trendje a szisztolés nyomás esetében szignifikánsan nagyobb. A hölgyeknél az emelkedési trend kisebb és mindig alacsonyabbak a húgysavértékek.
- Azon betegeknek, akik nem érték el a célvérnyomást, mindkét nemből szignifikánsan nagyobb SH-szint-átlagokat mértünk.
- A hypertóniabetegséghez társuló betegségek (ISZB, DM, KVB, PAD) esetében – a kor függvényében is – magasabb SH-szintet észleltünk.
- A társbetegségek együttes fellépte tovább növeli az SH-szintet.

IRODALOM

- Feig DI, Rang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
- Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999;354:650. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)92381-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)92381-8)
- Alimonti A, Bocca B, Mannella E, et al. Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 2005;41:181-7.
- Brigden ML, Heathcote C. Problems in interpreting laboratory tests: what do unexpected results mean? *Postgraduate Medicine* 2000;107:145-62. <https://doi.org/10.3810/pgm.2000.06.1127>
- Das M, Borah NC, Ghose M, Choudhury N. Reference ranges for serum uric acid among healthy assamese people. *Biochemistry Research International* 2014, 14 January. <https://doi.org/10.1155/2014/171053>
- 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.
- Otokwula AAE, Isichei UP, Das SC. Establishment of a local biochemical reference range: jos university teaching hospital experience. *Highland Medical Research Journal* 2002;1:17-20. <https://doi.org/10.4314/hmrj.v1i1.33793>
- Centers for Disease Control and Prevention. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-94) reference manuals and reports (CD-ROM). Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 1996. <https://doi.org/10.3886/icpsr25501>
- 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. <https://doi.org/10.1002/art.30520>
- Trifiro G, Morabito P, Cacagna 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201254>
- Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricaemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:165-72.
- 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.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. 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. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.742>
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016;10:1-14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
- Desideri G, Castaldo G, Lambardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014;18:1295-306.
- Kiss I, Kékes E. Magyar Hypertonia Regiszter. *Orv Hetil* 2014;155(19):764-8.
- Kiss I, Kékes E. A magyarországi Hypertonia Regiszter rövid története és jelentősége. *Hypertonia Nephrologia* 2015;19(2):71-3.
- Kiss I, Paksy A, Kékes E, Kerkovits L. A hypertoniás betegek cardiovascularis-kockázat-függő hatékony terápiája a Magyar Hypertonia Regiszter adatai. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21(Suppl1):S11-18.
- Wallace CI, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricaemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582-7.
- Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricaemia and gout. *Amer J Managed Care* 2005;11(12Suppl.):435-42.
- Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2005;45:28-33. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000150784.92944.9a>
- Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Framingham Offspring Study*. *Circ Heart Fail* 2009;2:556-62. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.108.797662>
- Chun-Chin Chang, Cheng-Hsueh Wu, Li-Kuo Liu, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *SCIENTIFIC Reports* 2018;8:5234. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22997-0>
- Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, et al., for the Brisighella Heart Study group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2014;32:57-64. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328365b916>
- Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis risk in communities*. *Ann Epidemiol* 1996;6:331-40. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(96\)00052-x](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(96)00052-x)
- Kambay M, Segal M, Afsar B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013;99:759-66. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>
- Muesan ML, Agabiti-Rosei C, Pajani A, Saleviti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *European Cardiology Review* 2016;11(1):54-9.
- Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension. *Pulse* 2015;3:242-52.
- Bos MJ, 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. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000221716.55088.d4>
- Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology* 2013;52:127-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes223>
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension* 2000;36:1072-8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
- Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *PAMELA Study*. *J Hypertens* 2014;32:1237-44. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000161>
- Kékes E, Kiss I. A húgysavszint jelentősége hypertonia betegségekben. *Hypertonia & Nephrologia* 2008;12:52-6.
- Alföldi S. A hyperuricaemia és a cardiovascularis kockázat: fókuszban az új célérték vezérelte kezelés. *Hypertonia Nephrologia* 2018;22:187-9.
- Kékes E, Barna I, Daiki T, és mtsai. A szérumsavszint növekedési trendje a magyar felnőtt lakosságban, 2019. In press.
- Kékes E, Kiss I. A húgysavszint a magyar hypertoniás populációban. *Hyperuricaemia*. (szerk. Kékes E, Kiss I). Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 191-2.

TÁRSASÁGI HÍREK

ARTERY Conference 2019

Időpont: 2019. október 10-12.

Helyszín: Budapest

További információk hamarosan, a <http://www.arterysociety.org/our-activities/our-conference/> oldalon.

TÁRSSZAKMÁK ÉRDEKESSÉGEI

A cukorbetegség világnapja, 2018–2019

Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs



A cukorbetegség világnapja minden évben november 14-én van, mert ezen a napon született *Frederick Banting*, akinek *Charles Besttel* közösen végzett munkája vezetett az inzulin felfedezéséhez. A világnapot a Nemzetközi Diabétesz Szövetség szervezi és a témáját is megadja. Az első világnap 1991-ben került megrendezésre.

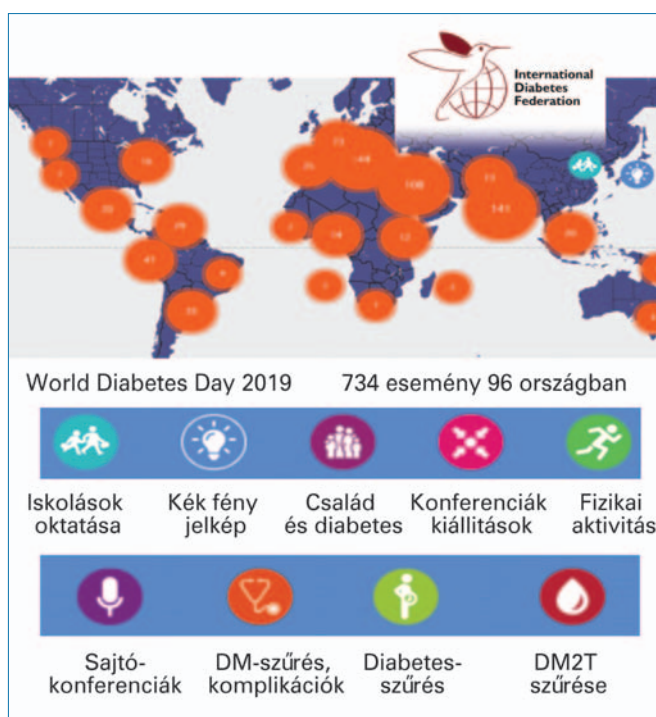
A rendezvény célja a járványszerűen terjedő cukorbetegség diagnosztizálásának és kezelésének elősegítése azáltal is, hogy felhívja az egész társadalom figyelmét a cukorbetegség krónikus és akut szövődményeire, ezek veszélyeire és költséges voltaira. A közvélemény figyelmét a kék fény alkalmazásával kívánják felkelteni és a cukorbetegség világnapja logója, a kék kör is erre emlékeztet. A kék kör a cukorbetegség nemzetközi jelképe.

Az elmúlt évek világnapi üzenetei az egészséges életmód és cukorbetegség kapcsolatára, valamint a diabetes-oktatásra és -megelőzésre fókuszáltak. Korábban foglalkozott a gyermek- és kamaszkori cukorbetegséggel, a hátrányos helyzetű cukorbetegekkel, a cukorbeteg láb-ápolásával, az elhízással, a vese-, a szem- és a cardiovascularis szövődményekkel.

A 2018–2019-es évi kampány a család és a cukorbetegség kapcsolatára koncentrált. Fel kívánja hívni a figyelmet arra, hogy a cukorbeteg jelenléte hatással van a családra, és a családnak jelentős szerepe kell, hogy legyen a cukorbeteg kezelésében, gondozásában, támogatásában, sőt a cukorbetegség kialakulásának megelőzése is jórészt a családban dől el.

A világon több mint 400 millió cukorbeteg él és nagyjából 2-es típusú cukorbetegségben szenvednek. Ezek a betegek általában elhízottak és gyakran hypertóniások. A betegség nem kezdődik alarmírozó tünetekkel, ezért – általánosan elfogadott becslés szerint – hozzávetőlegesen ugyanannyi fel nem ismert cukorbeteg lehet, ahányat diagnosztizáltunk. Így a hazánkban ismert 700 000 mellett, ugyanennyi fel nem ismerttel számolva, több mint egymillióan lehetnek.

Az idei kampány fókuszpontja azért a cukorbetegség felismerése és megelőzése, mert úgy gondoljuk, hogy a 2-es



típusú cukorbetegség 80%-a egészséges életvitellel megelőzhető lenne. Mivel a szívbetegség, a stroke, a vakság, a veseelégtelenség és az alsó végtagi amputáció vezető oka a cukorbetegség, és a korai halálozás 70%-a a serdülőkori életmóddal kapcsolatos, nagy a családok felelőssége a megelőzésben.

Sajnos az egészségügyi személyzet 20%-a semmilyen posztgraduális diabetestréningben nem részesül, és a cukorbeteg fele fér csak hozzá diabetesoktatáshoz, ezért a családon belüli cukorbetegséggel való foglalkozás felértékelődik.

Mindezek alapján a cukorbetegség világnapja idei kampánya valóban aktuális és ennek a népegészségügyi gondnak a kezelése érdekében tett jó irányú lépésnek gondolhatjuk.

www.worlddiabetesday.org

JELENTŐS NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOK

Az ARISTOTLE vizsgálat értékelése

Különös tekintettel a vesefunkciós értékek változásának függvényében; valamint valóvilág-vizsgálat dózisa (2×5 mg vs. $2 \times 2,5$ mg) melletti eredményekkel összevetve

VÁRALLYAY Zoltán, POÓR Ferenc

Karolina Kórház, Belgyógyászati Mátix, Kardiopulmonológiai Egység, Mosonmagyaróvár

Az ARISTOTLE vizsgálat főbb adatai, eredményei

Az ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) egy prospektív, randomizált, multicentrikus, kettős vak, kettős placebóval végzett, superiority végpontvizsgálat, amely az új típusú antikoaguláns direkt Xa faktort gátló apixaban (2×5 mg vagy $2 \times 2,5$ mg: ha ≥ 2 a következők esetén: életkor ≥ 80 év, testsúly ≤ 60 kg, szérumkreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$) hatékonyságát és biztonságosságát hasonlított össze a hagyományos K-vitamin-antagonista (warfarin, INR 2,0–3,0 között) terápiával, pitvarfibrilláló és magas stroke-kockázatú betegeknél.

A bevonási kritériumok a következők: permanens vagy perzisztens pitvarfibrilláció/flutter; életkor ≥ 18 év; ≥ 1 a következő stroke-rizikótényezőkből: életkor ≥ 75 év, korábbi stroke/TIA/szisztémás embolisatio, szívelégtelenség vagy EF ≤ 40 , diabetes mellitus vagy kezelt hypertonia, női nem.

Kizárási kritériumok: pitvarfibrilláció/flutter reverzibilis okból, tervezett pitvari ablatió kezelés, emelkedett vérzési kockázat, krónikus antikoaguláció szükségessége egyéb okból (például mechanikus műbillentyű), 165 mg/nap feletti ASA-terápia vagy ASA + klopidozrel kombinált terápia, hét napon belüli stroke, aktív infektív endocarditis, mérsékelt vagy súlyos mitralis stenosis, kontrollálatlan hypertonia, tervezett major műtét, anaemia, Hgb ≤ 90 g/l, thrombocytaszám $\leq 100\,000/\text{mm}^3$, AST/ALT kétszerese a normális értéknek, veseelégtelenség

(szérumkreatinin ≥ 221 $\mu\text{mol/l}$ vagy CrCl < 25 ml/min), aktív alkohol/drog függőség, állapot, amely során az életkilátás ≤ 1 év, INR-monitorozás nem kivitelezhető.

A vizsgálatba $n = 18\,201$, nem valvularis pitvarfibrilláló (85% perzisztens/permanens, ~15% paroxysmalis), emelkedett stroke-rizikójú (átlagos CHADS₂ = 2,1; CHADS₂-score: 34% = 1; ~36% = 2; 30% ≥ 3) beteg került. Kiinduláskor az átlagéletkor 70 év (amelyből 75 év feletti 31%), férfi: 65%, átlagos testsúly: 82 kg, átlagos szisztolés vérnyomás: 130 Hgmm volt. Korábbi stroke/TIA/szisztémás embolia: 19%, szívelégtelenség: 35%, hypertonia: 87%, diabetes: 25%, myocardialis infarctus: 14%, vérzés: 17%, korábbi VKA-OAC alkalmazás: 57% volt. Vesefunkciós értékek: CrCl > 80 ml/min: 41%, CrCl 50–80 ml/min közt: 42%, CrCl 30–50 ml/min közt: 15%, CrCl < 30 ml/min: 1,5%. Kísérő terápia: ACEI: 70%, amiodaron: 11%, BB: 63%, CCB: 30%, klopidozrel: 1,9%, digoxin: 32%, antacid: 18%, NSAID: 8%, sztatin: 45%.

Kis dózisu, $2 \times 2,5$ mg apixaban (≥ 2 a következők esetén: életkor ≥ 80 év, testsúly ≤ 60 kg, szérumkreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$) adása $n = 428$ (4,7%) esetben fordult elő. 69 beteg veszett el a követés szempontjából. 380 (2,1%) beteg adata volt hiányos az értékeléshez. A warfarinterápiás ágon az effektív terápiás tartományt a betegek 62,2%-a érte el.

Összefoglalás: A vizsgálat az új típusú antikoaguláns apixaban jobb hatékonyságát (stroke/szisztémás embolia, összes stroke, vérzéses stroke + halálozás) és biztonságosságát (vérzések: major, IC, egyéb) igazolta a hagyományos warfarinterápiához képest (1. táblázat).

Levelezési cím:

Dr. Várallyay Zoltán, 9200 Mosonmagyaróvár, Régi Várház tér 2–4.

E-mail: vzoles@freemail.hu; dr.poor@t-online.hu

1. táblázat. Az ARISTOTLE vizsgálat főbb hatékonysági és biztonságossági eredményei

Klinikai végpont	Apixaban (n = 9120)	Warfarin (n = 9081)	Hazard ratio (95%-os CI)
Primer végpont			
Stroke/szisztémás embolia	2,32% (n = 212)	2,92% (n = 265)	0,79 (0,66–0,95)
Másodlagos végpont			
Stroke	2,18% (n = 199)	2,75% (n = 250)	0,79 (0,65–0,95)
Ischaemiás/nem specifikus	1,78% (n = 162)	1,93% (n = 175)	NS
Haemorrhagiás	0,44% (n = 40)	0,86% (n = 78)	0,51 (0,35–0,75)
Szisztémás embolisatio	0,16% (n = 15)	0,19% (n = 17)	NS
Myocardialis infarctus	0,99% (n = 90)	1,12% (n = 102)	NS
Összhalálozás	6,61% (n = 603)	7,37% (n = 669)	0,89 (0,8–0,998) p = 0,047
Adverz események			
Major vérzés (ISTH)	3,6% (n = 327)	5,1% (n = 462)	0,69 (0,6–0,8)
Intracranialis	0,57 (n = 52)	1,35% (n = 122)	0,42 (0,3–0,58)
Egyéb lokalizáció	3,03% (n = 275)	3,76% (n = 340)	0,79 (0,68–0,93)
Gastrointestinalis	1,16% (n = 105)	1,31% (n = 119)	NS
Bármely vérzés	25,92% (n = 2356)	33,8% (n = 3060)	0,71 (0,68–0,75)
Kombinált végpont esemény			
Stroke/szisztémás embolia vagy major vérzés	5,73% (n = 521)	7,36% (n = 666)	0,77 (0,69–0,86)
Stroke/szisztémás embolia, major vérzés vagy halálozás	11,1 % (n = 1009)	12,9% (n = 7,20)	0,85 (0,78–0,92)
Terápia megszakítása	25,3% (3,6% halálozás)	27,5% (3,8% halálozás)	p = 0,001

Az ARISTOTLE vizsgálat értékelése a kiindulási vesefunkciók és a vizsgálat alatti vesefunkciós értékek változásának függvényében

Az orális antikoaguláns (NOAC és VKA-OAC) terápia csökkenti a thrombemboliás kockázatot nem valvularis pitvarfibrillációban. Ismert klinikai adat, hogy a kóros vesefunkciós értékű betegeknél a thrombemboliás kockázat magasabb, és a major vérzések is gyakoribbak mindkét típusú antikoaguláns terápia esetén. Arra a kérdésre keresték a választ, hogy a vesefunkciós értékek vizsgálat alatti változása: 1. hogyan befolyásolja a klinikai végpontokat; 2. az antikoaguláns terápia típusától függően hogyan változik a hatékonyság és biztonságosság. Az ARISTOTLE vizsgálat adatainak felhasználásával a kiindulási vesefunkciós értékek alapján három csoportra (CrCl [ml/min]: < 50 ml, 50–80, > 80) osztva vizsgálták a betegeket. A vizsgálatban a randomizációt követően háromhavonta történt szérum-kreatinin-meghatározás, a számított eGFR-érték meghatározása Cockcroft–Gault- és CKD–EPI-módszerrel is megtörtént. A vizsgálat alatti romló vesefunkciót az éves mérések közötti $\geq 20\%$ -os eGFR-csökkenéssel definiálták a korábbi vizsgálatok értékelései alapján.

A 18 201 bevont beteg közt 18 126 esetén volt értékelhető kiindulási eGFR-eredmény, és 16 869 (93%) esetben történt sorozatos követés és értékelés. A statisztikai analízist SAS 9.4 szoftverrel végezték (eGFR-változást lineáris regressziós elemzéssel, hazard ratio [95%-os CI] számítása Cox hazard modellel), a statisztikailag szignifikáns p-értéket < 0,05 értéknél határozták meg.

Eredmények

A vizsgálat alatti vesefunkció-romlás és a kapcsolódó kiindulási faktorok

A 12 hónapos medián eGFR-érték 1,02 ml/min (25–75 percentilis: –6,72–4,52 ml/min). Tartósan stabil eGFR (ml/min) > 80%-felett: n = 4374 (26%), amelyből eGFR > 95: n = 1038 (6,2%); stabil eGFR 50–80 között: n = 8112 (48,1%); stabil eGFR < 50: n = 2089 (12,4%); a vizsgálat alatti romló vesefunkció gyakorisága: $\Delta eGFR > 20\%$: n = 2294 (13,6%) volt. A vizsgálat alatti vesefunkció-romlás szignifikáns összefüggést mutat a kiindulási paraméterek közül a 65 év feletti életkorral (p < 0,01), a szívelégtelenség fennállásával (p < 0,001), a diabetes fennállásával (p < 0,002), korábbi warfarinhasználattal (p < 0,001),

2. táblázat. Végpontok gyakorisága (%) a kiindulási eGFR-csoportok szerint, figyelembe véve a vizsgálat alatti eGFR stabilitást/változást, az eGFR-számolási módok szerint

Éves gyakoriság (%)	Kiindulási eGFR > 80		eGFR 50–80 közt		eGFR < 50		HR	95%-os CI	P-érték
Stroke vagy szisztémás embolisatio									
Cockcroft–Gault szerint	0,90%	~ 2,0%	1,31%	~ 1,6%	2,03%	~ 3,5%	1,53	1,17–2,01	0,003
CKD–EPI szerint	~1,0%	~1,7%	~1,4%	~1,55%	~1,3%	~2,99%	1,35	1,04–1,75	0,03
Ischaemiás/nem specifikus stroke									
Cockcroft–Gault szerint	0,69%	~1,1%	~0,9%	~1,2%	1,44%	~2,6%	1,41	1,02–1,94	0,04
CKD–EPI szerint	~0,7%	~1,1%	~0,9%	~1,2%	~1,05%	~2,1%	1,36	1,00–1,84	0,06
Major vérzés									
Cockcroft–Gault szerint	1,34%	~4,0%	~2,8%	~3,1%	3,81%	~5,9%	1,56	1,27–1,93	< 0,001
CKD–EPI szerint	~1,5%	~ 2,2%	~2,1%	~3,2%	~3,9%	~5,8%	1,45	1,19–1,77	< 0,001
Összhalálozás									
Cockcroft–Gault szerint	2,14%	~5,1%	~2,5%	~6,0%	6,64%	~12%	2,31	1,98–2,68	<0,001
CKD–EPI szerint	~2,2%	~5,5%	~2,5	~4,7%	~5,7%	~11,9%	2,11	1,83–2,45	< 0,001
	Stabil eGFR	ΔeGFR > 20%	Stabil eGFR	ΔeGFR > 20%	Stabil eGFR	ΔeGFR > 20%			

vascularis betegséggel ($p < 0,001$), kiindulási Htk-érték $< 46\%$ ($p < 0,001$). Nem mutat szoros kapcsolatot az $> 50/\text{min}$ szívfrekvenciával ($p = 0,05$), randomizált terápia típusával ($p = 0,01$).

Vizsgálat alatt stabil ($\Delta\text{eGFR} < 20\%$) és vesefunkció-romlást ($\Delta\text{eGFR} > 20\%$) mutató betegek kimenetele a kiindulási eGFR-csoportok ($\text{CrCl} [\text{ml/min}] < 50 \text{ ml}, 50\text{--}80, > 80$) alapján az évenkénti végpontesemény gyakorisága (stroke/szisztémás embolia, ischaemiás/nem specifikus stroke, major vérzés, összhalálozás) függvényében: Az eredményeket a 2. táblázat mutatja mindkét eGFR-számítási mód szerint. Megállapítható, hogy a vizsgált végpontok éves gyakorisága a kiindulási vesefunkció-károsodás mértékével arányosan nő, amelyet a vizsgálat alatti vesefunkció-romlás még tovább fokoz a stabil vesefunkciójú hasonló kiindulási állapotú betegeknél észlelt gyakorisághoz képest.

A vizsgálat alatti vesefunkció-romlás és az apixaban- vs. warfarinterápia hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása

A vizsgált események (stroke/szisztémás embolisatio, ischaemiás/nem specifikus stroke, major vérzés) gyakorisága az apixabanterápia mellett a warfarinterápiához képest alacsonyabb volt ($\text{HR} < 1,0$) mindegyik kiindulási vesefunkciós érték ($\text{CrCl} [\text{ml/min}]: < 50 \text{ ml}, 50\text{--}80, > 80$) alapján kiválasztott csoportban (3. táblázat). Ez a csökkent

eseményszám ($\text{HR} < 1,0$) az apixabanterápia mellett fennáll I.: az eGFR-mérési módszertől (Cockcroft–Gault: lásd 3. táblázat; CKD–EPI: stroke/szisztémás embolisatio: p-érték-interakció: 0,43; ischaemiás/nem specifikus stroke: p-érték-interakció: 0,53; major vérzés: p-érték-interakció: 0,22); II.: kitolt eGFR-tartományokba bontás alapján történt értékeléstől (eGFR: < 50 ; $50\text{--}95$; > 95): Cockcroft–Gault szerint: stroke/szisztémás embolisatio: p-érték-interakció: 0,69; ischaemiás/nem specifikus stroke: p-érték-interakció: 0,49; major vérzés: p-érték-interakció: 0,17, illetve CKD–EPI: stroke/szisztémás embolisatio: p-érték-interakció: 0,5; ischaemiás/nem specifikus stroke: p-érték-interakció: 0,67; major vérzés: p-érték-interakció: 0,4; III.: valamint a vizsgálat alatti $\Delta\text{eGFR} > 20\%$ változás/instabilitástól függetlenül is. A vizsgált események (stroke/szisztémás embolisatio; ischaemiás/nem specifikus stroke; major vérzés) gyakorisága az apixabanterápia mellett a warfarinterápiához képest alacsonyabb volt a kiindulási vesefunkciótól függetlenül.

Az apixabanterápia előnyének aránya (hazard ratio $< 1,0$) a warfarinterápiához képest az eGFR-értékek csökkenésével érdemben nem változik, vagy minimálisan javul az apixaban javára (stroke/szisztémás embolisatio: p-érték-interakció: 0,61; ischaemiás/nem specifikus stroke: p-érték-interakció: 0,76; major vérzés: p-érték-interakció: 0,25) deviál.

Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy a vizsgálatban $\text{CrCl} < 25 \text{ ml/l}$ vagy szérumkreatinin $> 221 \mu\text{mol/l}$ betegek nem kerültek bevonásra, így ezen betegcsoporttal kapcsolatos adatokkal nem rendelkezünk.

Összefoglalás: A vizsgálat alatti romló vesefunkció

3. táblázat. A végpontesemények gyakorisága a különböző kiindulási vesefunkciós csoportokban (Cockcroft–Gault) az apixaban- és warfarinterápiás csoportokat összehasonlítva

Esemény	Személy (n)/év		Eseményszám (n) (%/év)		HR	p-érték
Vesefunkciós csoport	Apixaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	(95%-os CI)	Interakció
Stroke/szisztémás embolisatio						
eGFR (ml/min): < 50	2772,8	2665,1	45 (1,62)	61 (2,3)	0,7 (0,48–1,03)	0,73
50–80	6640,5	6552,4	77 (1,16)	98 (1,5)	0,78 (0,58–1,04)	
> 80	6457,4	6478,0	53 (0,82)	61 (0,94)	0,87 (0,6–1,26)	
Ischaemiás/nem specifikus stroke						
eGFR (ml/min): < 50	2779,0	2665,8	35 (1,26)	39 (1,46)	0,86 (0,54–1,35)	0,77
50–80	6649,0	6562,2	56 (0,84)	69 (1,05)	0,80 (0,56–1,14)	
> 80	6464,6	6484,6	42 (0,65)	43 (0,66)	0,98 (0,64–1,5)	
Major vérzés						
eGFR (ml/min): < 50	2603,0	2428,7	82 (3,15)	130 (5,35)	0,59 (0,45–0,77)	0,26
50–80	6347,0	6203,0	136 (2,14)	176 (2,84)	0,76 (0,6–0,94)	
> 80	6235,5	6187,9	83 (1,33)	103 (1,66)	0,80 (0,6–1,07)	

(Δ eGFR > 20%) szignifikánsan gyakrabban fordult elő 65 év feletti életkorral, szívelégtelenség, diabetes, korábbi warfarinhasználat, vascularis betegség, kiindulási csökkent Htk-érték fennállása esetén. A végpontesemények (stroke, major vérzés, halálozás) éves gyakorisága a kiindulási vesefunkció-károsodás mértékével arányosan nő, amelyet a vizsgálat alatti vesefunkció-romlás még tovább fokoz a stabil vesefunkciójú hasonló kiindulási állapotú betegeknél észlelt gyakorisághoz képest. A vizsgált események (stroke/szisztémás embolisatio; ischaemiás/nem specifikus stroke; major vérzés) gyakorisága az apixaban-terápia mellett a warfarinterápiához képest alacsonyabb volt a kiindulási vesefunkciós értékektől függetlenül, valamint a vizsgálat alatti eGFR >20% változás/instabilitás esetén is.

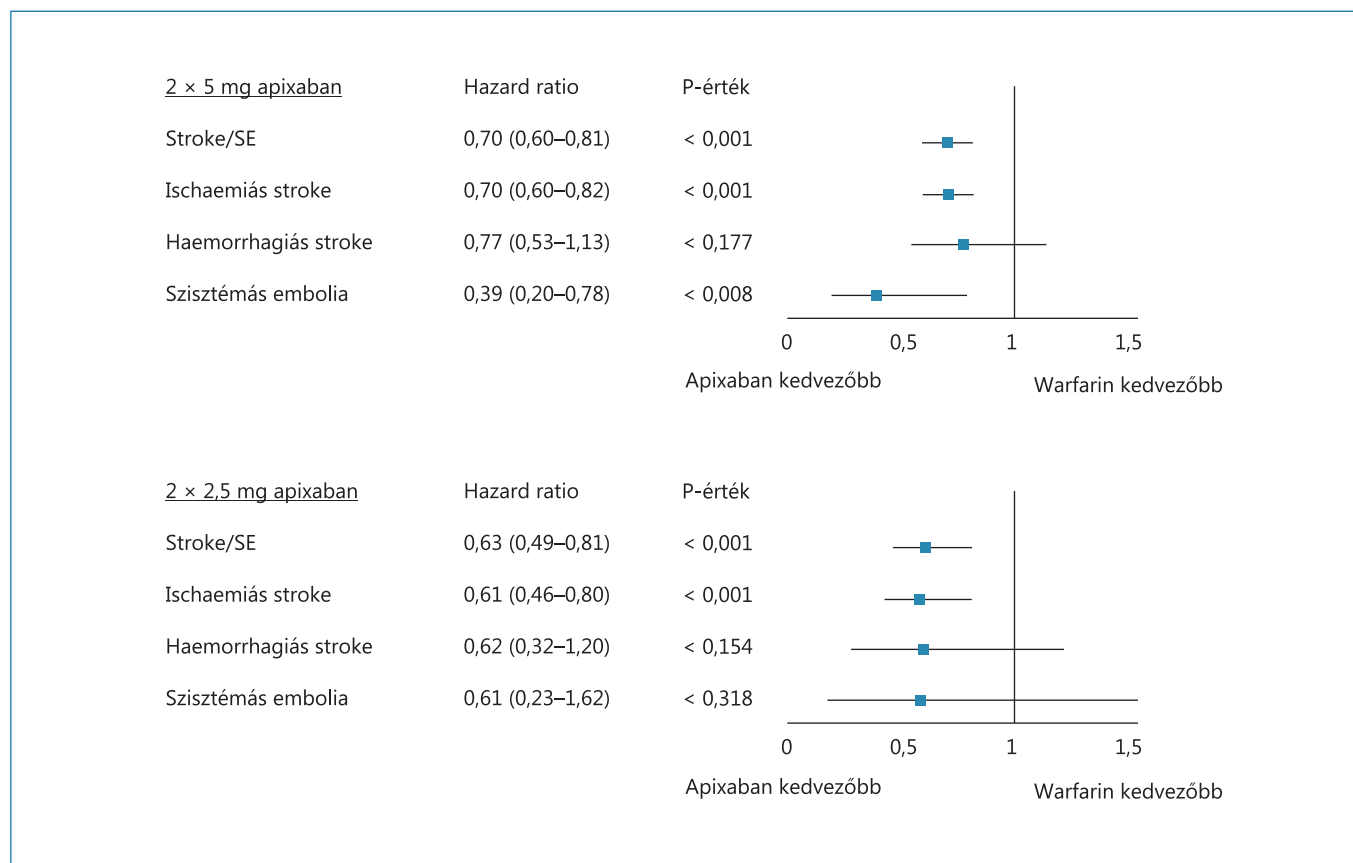
Az ARISTOTLE (apixaban vs. warfarin) vizsgálat értékelése a „Valóélet vizsgálatok” dózisai (2 × 5 mg vs. 2 × 2,5 mg) melletti eredményekkel összevetve

Az ARISTOTLE vizsgálat után végzett úgynevezett valóélet-vizsgálatokban többen is igazolták a warfarinnal szembeni apixaban előnyeit mind a vérzés, mind a thrombosis hatékonyságban. Jelen vizsgálatban négy amerikai, gyógyszerfelírásokat rögzítő adatbázisban – MarketScan, Humana, Optum, PharMetrics – fellelhető adatokban,

retrospektív adatgyűjtéssel megvizsgálták a warfarinnal szemben alkalmazott napi 2 × 5 mg és a napi 2 × 2,5 mg apixabankezelésben részesülő betegek indulási és végponteseményeit. Az 1:1 arányú propensity score matching során gyűjtött adatok szerint, a napi 2 × 5 mg-ot szedő 31 827 betegnél, illetve a 2 × 2,5 mg-ot alkalmazó 6600 betegnél, anonim módon, a való életben végzett kezelés során a hatásossági és biztonságossági kérdésekre koncentráltak. A vizsgálat indításának idejét az első felírt – apixaban vagy warfarin – recept idejével rögzítették. Kizárták azokat a betegeseteket a vizsgálatból, akik a megelőző 12 hónapban pitvarfibrillációjuk miatt antikoagulánst kaptak vagy több mint egy antikoaguláns gyógyszert alkalmaztak. Az információgyűjtés során a betegeket két csoportba sorolták; akik 2 × 2,5 mg-ot, illetve akik 2 × 5 mg apixabant alkalmaztak. Az elsődleges hatékonysági végpontnak a stroke/embolisatio eseményt tekintették, a biztonságossági elsődleges végpontnak pedig a major vérzés előfordulást. A követési periódus – 2012. január 1. és 2015. szeptember 30. – tartamát az alábbi események határozták meg:

- Kórházi halálozás, a dokumentáció valamilyen okból történő megszűnése, a 30 napra felírt gyógyszer abbahagyása, illetve 2015. szeptemberi terminus. A végpontesemények és különbségek vizsgálatához használták a propensity score matching-et.

- A 2 × 5 mg-ot alkalmazó apixaban/warfarin csoportban az átlagéletkor 69 év volt, a nemeket illetően a betegek 37%-a nő volt. A vizsgálat indításakor a betegek 9%-ának volt korábbi stroke-eseménye, 16%-uknak vesebetegsége, illetve 15%-uk szenvedett el korábban valamilyen vérzéses eseményt. A két kohorsz



1. ábra. Az apixaban hatékonysága a warfarinnal szemben

CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED és Charlson-komorbiditási indexe hasonló volt. A másik – alacsony dózisú – apixabant kapó csoport jelentősen különbözött az előzőhöz képest, több paraméterben. Életkorban – itt az átlagéletkor 82,5 év volt – versus 1. csoport – 68,6 év –, az alacsony dózisú apixaban csoportban jelentősen többen estek át valamilyen típusú stroke-on vagy embolisációs eseményen – 15,9% versus 8,9% –, és ugyanakkor a major vérzéses előzmények száma is itt magasabb volt – 38,4% versus 15,8%. Magasabb volt a komorbiditási indexük, a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED score-érték a 2 × 5 mg-ot szedőkhöz képest – 3,6, 4,5 és 3,3 számokkal jellemezhetően. E csoportban a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED számokkal jellemzettek közül a CHA₂DS₂-VASc-score 3-as érték a betegek 93,4%-ánál volt jelen, szemben az 5 mg-ot szedők 60%-os értékével, és e score 4-es fokozata pedig 77% volt, szemben az első csoport 36,8%-ával.

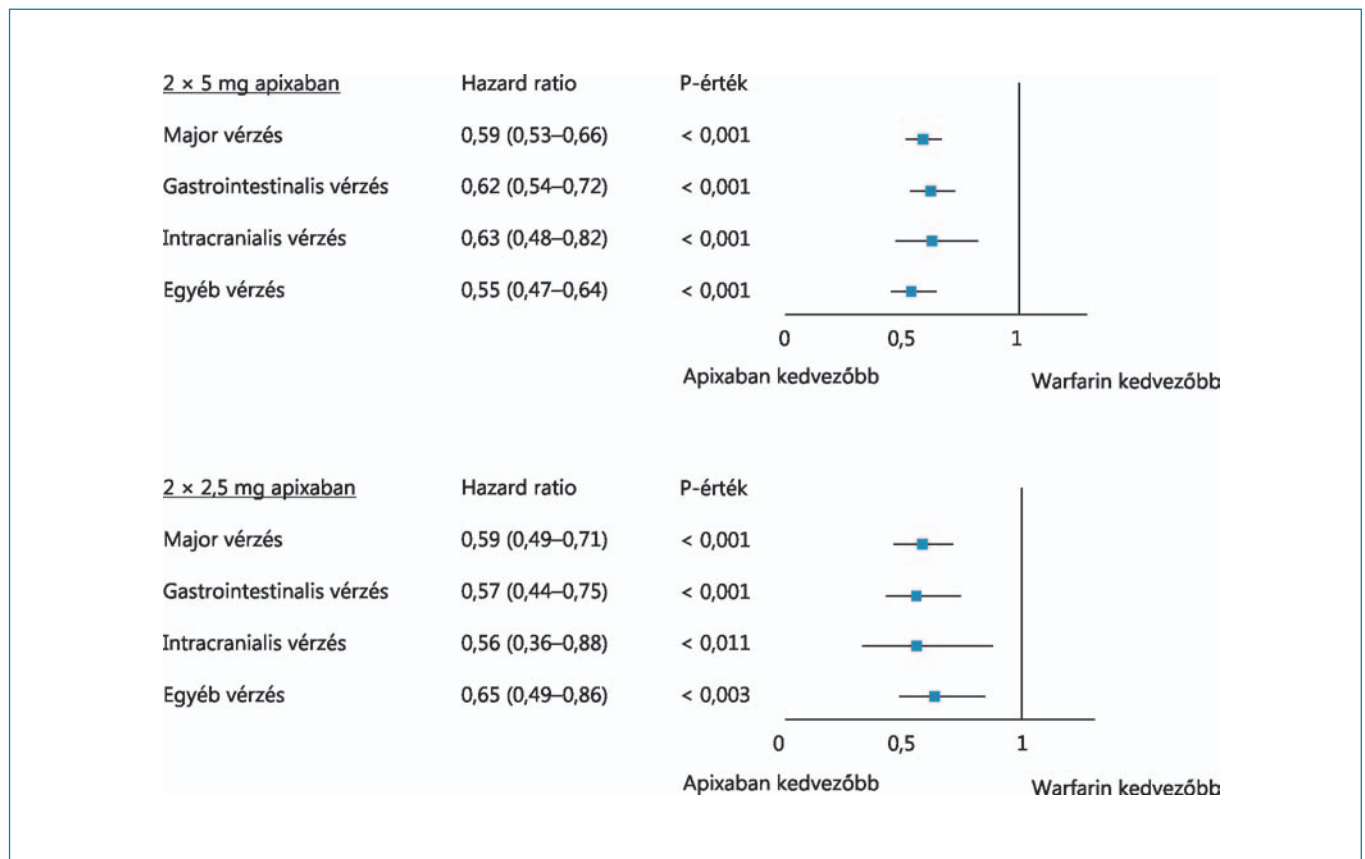
A HAS-BLED értékkülönbségek is jelentősek voltak – emelkedettebb voltak e csoportban: 3-as értékkel bírt a betegek 72,8%-a szemben az első csoport 46,3%-ával. Ezen kisebb adagot szedők között – az első csoporttal összevetve – nagyobb volt a vesebetegek száma is.

Eredmények: A 2 × 5 mg apixabant szedőknél a warfarint szedőkhöz képest a stroke és embolisatio előfordulása 30%-kal alacsonyabb volt, az ischaemiás stroke 30%-kal, az embolisációs esemény pedig 61%-kal volt alacsonyabb (1. ábra). A major vérzések 41%-kal alacsonyabbak voltak, és ezen belül a gastrointestinalis események 38%-kal, az

egyéb major vérzések 45%-kal, és az intracranialis események pedig 37%-kal kevesebbszer fordultak elő (2. ábra). A warfarinnal összehasonlítva a 2 × 2,5 mg-os csoportban a stroke és embolisációs események aránya az apixaban-csoportban 37%-kal alacsonyabb volt, ami elsősorban az ischaemiás stroke előfordulásának 39%-os csökkenésével volt magyarázható (1. ábra). A szummációs adatok alapján az apixabant kapó betegeknek a vérzéses stroke és embolisációs események nem szignifikáns csökkenést mutattak (1. ábra).

Összefoglalás: A magasabb apixabanadagot szedő betegek fiatalabbak voltak a kisebb adagú kezelésben részesülőknél, s itt a 2 × 2,5 mg-os csoportban több társbetegséget vagy lezajlott stroke-ot és egyéb embolisációs eseményeket detektáltak a kórelőzményben. A 2 × 5 mg-os apixabanadagot alkalmazóknál a warfarinnal összehasonlítottan alacsonyabb stroke/embolisációs rizikót láttak (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,60 ± 0,81) – 1. ábra adatai, és alacsonyabb volt a major vérzések száma is (HR: 0,59, 95%-os CI: 0,53 ± 0,66) – 2. ábra adatai. A warfarinnal összevetett 2 × 2,5 mg-os apixabancsoportnál alacsonyabb stroke- és embolisációs rizikót láttak (HR: 0,63, 95%-os CI: 0,49 ± 0,81) az alacsonyabb major vérzési események mellett (HR: 0,59, 95%-os CI: 0,49 ± 0,71).

Ezen retrospektív megfigyeléses vizsgálat nagy betegszáma, a kapott eredmények és a végpontokban látottak jó értékelhetőséget jeleztek annak ellenére, hogy több tényezőt kiiktatni a vizsgálat során nem lehetett – például



2. ábra. Az apixaban biztonságossága a warfarinnal szemben

a becsült INR-értékek jellegét, ennek nem ismert abszolút értékét, nem egységesen mért testsúlyok és vesefunkciós értékek megismerhetőségét.

E vizsgálat, amely lényegében egészségügyi számlaadatokon alapuló retrospektív megfigyeléseken alapult, és bár a bevételi-kizárási kritériumok megítélése is kevésbé volt

standardizált, a magas populatív számok és az ebben kapott észlelések – az ARISTOTLE vizsgálat adataival összevetetten, az apixabankezelés hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére törekedve – alkalmasnak bizonyultak; hasonló tendenciát mutattak az ARISTOTLE vizsgálatban észleltekhöz.

FORRÁS

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Goltisyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
2. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, López-Sendón JL, D'Lopes R, Siegbahn A, B. Graner C, Wallentin L. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insight From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1(4):451-60. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170>
3. Li X, et al. Apixaban 5 and 2.5 mg twice-daily versus warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation patients: Comparative effectiveness and safety evaluated using a propensity-score matched approach. *PLoS One* 2018;13(1):e0191722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191722>. eCollection 2018

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

ESH-kongresszus, 2018

Néhány, veseelégtelenséggel összefüggő aktuális téma rövid bemutatása a 2018. évi ESH-kongresszusról

Összeállította: DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály, Budapest

Az Európai Hipertónia Társaság (ESH) 2018. évi tudományos nagygyűlése 2018. június 8–11. között Barcelonában került megrendezésre. A háromnapos tudományos ülésen a magas vérnyomás kezelésének gyakorlati aspektusai mellett a hipertóniához kapcsolódó társbetegségek, mint például a krónikus veseelégtelenség, illetve e körképek progresszióját befolyásoló különböző kockázati tényezők vizsgálati eredményei is bemutatásra kerültek.

Jelen szakmai referátum célja, hogy a konferencián elhangzott, a hipertónia és a vesebetegséggel összefüggő új ismeretek rövid összefoglalását tárja az olvasó elé.

Vasilkova és munkatársai (1) 176 beteg bevonásával vizsgálták a diabetes és a krónikus veseelégtelenségben (KVE) szenvedő betegek cardiovascularis rizikófaktorait. A vizsgálati betegcsoportban mindkét nemből 1-es és 2-es típusú cukorbetegségeket kerültek bevonásra, átlagéletkoruk $55,5 \pm 8,4$ év volt. A kontrollcsoport 50 azonos életkorú, egészséges személyből állt. A vizsgálat során echokardiográfiás paramétereket (balkamratömeg-index – LVMI, balkamra-hypertrophia, szisztolés funkció, diasztolés funkció) és a becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR CKD–EPI), vizelet albumin/kreatinin hányados (ACR) közötti kapcsolatot vizsgálták. Eredményeik alapján az alacsonyabb eGFR-rel rendelkező diabeteses vesebetegekben magasabb volt a balkamra-hypertrophia aránya (56,5%), mint a normális vesefunkcióval (7,1%) rendelkezőkben ($p < 0,05$). A csökkent vesefunkciójú betegekben 61,4%-ban került leírásra az LV diasztolés diszfunkció, míg a normális vesefunkciójú diabeteses betegekben mindösszesen 7,4%-ban ($p < 0,001$). Többváltozós regressziós modell alapján az eGFR és a koleszterin, apo-B, húgysav, hs-CRP, pro-BNP, BNP ($p < 0,05$) paraméterek között pozitív, a bal kamra ejekciós frakció ($p < 0,001$) között pedig negatív összefüggést találtak. Továbbá szignifikánsan magasabb LVMI volt megfigyelhető beszűkült vesefunkciójú, proteinuriás betegekben. Vasilkova és munkatársainak a vizsgálata alapján összességében elmondható, hogy magas az LV-hypertrophia előfordulása diabeteses vesebetegekben, ezért az echokardiográfiával vizsgált LV-vastagság és diasztolés diszfunkció korai előrejelzője lehet ebben a betegcsoportban az emelkedett cardiovascularis rizikónak. Figyelembe véve a

cardiorenalis szindróma patofiziológiai hátterét, a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek cardialis állapotának felmérése nagy jelentőséggel bírhat.

Irodalmi adatok alapján mindössze néhány longitudinális vizsgálat elemezte a nagy kaliberű artériák merevségének és a krónikus vesebetegség kialakulásának összefüggését. Nishizawa és munkatársai (2) kutatásukban a boka-kar indexet (BKI) és a KVE kialakulásának kapcsolatát vizsgálták életmóddal összefüggő (hypertoniás, dyslipidaemiás, diabeteses) nem vesebetegekben. A vizsgált személyeknek a boka-kar index és szérumkreatininből számolt eGFR-értékeket két éven keresztül kísérték figyelemmel, és regisztrálták a vesefunkció beszűkülését. A $67,7 \pm 9,4$ éves átlagéletkorú, 568 főből álló vizsgálati csoport 81,9%-ánál hipertónia, 74,5%-ánál cukorbetegség és 20,6%-ánál dyslipidaemia került leírásra. A betegek vesefunkciója a vizsgálat kezdetekor normális (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) volt. A kétéves utánkövetés során 47 betegnél (8,1%) volt vesefunkció-romlás megfigyelhető. A magasabb boka-kar index (BKI ≥ 9) érték és eGFR hanyatlása között a kortól, a nemtől, a szisztolés vérnyomástól, a szívfrekvenciától és a kiindulási eGFR-től, valamint a társbetegségektől független szignifikáns kapcsolat igazolódott (OR: 2,24, $p = 0,043$). Mindezekből következik, hogy a boka-kar indexszel jellemzett artériás stiffness mérése előre jelezheti a vesefunkció-romlás kialakulását az életmóddal összefüggő betegségben szenvedőkben, így az artériafal rugalmasságának megőrzését célzó terápiás eljárások kifejlesztése hatékony lehet a KVE kialakulásának megelőzésében.

A neuropeptid-Y (NPY) a szimpatikus idegrendszerünk egyik sokoldalú neurotranszmittere, amely szabályozza a cardiovascularis reflexeket, a szívizomsejtek növekedését és többek között szerepet játszik a gyulladásos kaskádokban és a veleszületett immunrendszer szabályozásában is. Ismert, hogy hemodializált, végstádiumú veseelégtelen betegek körében a keringő NPY szintje jól jelzi a cardiovascularis mortalitást, ugyanakkor ezt az összefüggést korábban még nem vizsgálták predialízis stádiumában levő betegek esetében. Zoccali és munkatársai (3) mintegy 753, II–V. stádiumú krónikus veseelégtelen betegben vizsgálták a keringő NPY szintjét és a cardiovascularis esemény kockázata közötti összefüggést átlagos 36 hónapos követési idő során. Vizsgálatuk során a plazma NPY-kon-

centrációja szignifikáns összefüggést mutatott a betegek eGFR-szintjével, miközben a szérum-IL-6- és CRP-szintekkel meghatározott szisztémás gyulladásos reakcióval nem. A 36 hónapos utánkövetés során a vizsgálatban résztvevők közül 112 betegnél volt megfigyelhető valamilyen cardiovascularis esemény, és 12 beteg meghalt. A tradicionális és az uraemiaspecifikus cardiovascularis kockázati tényezőkre hozzáillesztett modellben az NPY szérumkoncentrációjának 0,25 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése előre jelezte a szív- és érrendszeri események bekövetkezésének a kockázatát (esélyhányados: 1,25, 95%-os CI: 1,09–1,44, $p = 0,002$). A fentiek alapján elmondható, hogy a predializált KVE-betegek megnövekedett szérum-NPY-szintje a cardiovascularis események önálló prediktora, és a magas NPY-szint jelentős szerepet játszhat az idült veseelégtelenségekben megfigyelhető gyakori cardiovascularis megbetegedések kialakulásában.

Mallamaci és munkatársai (4) az ABPM során mért (rövid távú) és a rendszeres ambuláns vizitek során észlelt (hosszú távú) vérnyomás-variabilitás cardiovascularis rizikót befolyásoló prognosztikai szerepét vizsgálta essentialis hypertóniával kezelt krónikus veseelégtelen betegek esetén. A vizsgálatba 402, II–V. stádiumú KVE-beteget vontak be (életkor: 63 ± 14 év, eGFR: 44 ± 20 ml/perc). Minden beteg 24 órás ABPM és rendszeres, rendelői vérnyomásméréseken esett át a kéttípusú vérnyomásmérés variabilitásának helyes kiértékelése érdekében. A rövid távú szisztolés vérnyomás (SBP) variabilitását a 24 órás vérnyomásmérések súlyozott standard deviációjának (SD) kiszámításával, a hosszú távon mért vérnyomás-variabilitást az ambuláns vizitek során mért szisztolés vérnyomásértékek standard deviációjának (SD) kiszámításával értékelték. A vizsgált változók a cardiovascularis vagy egyéb halálozás és a nem halálos kimenetelű cardiovascularis események voltak. A 62 ± 32 hónap követési idő alatt 135 beteg esetében volt nem halálos vagy halálos kimenetelű cardiovascularis esemény vagy egyéb okból bekövetkező halálozás. Cox-analízis során mind a rövid távon (24 órás ABPM [HR 1 Hgmm: 1,14, 95%-os CI: 1,08–1,19, $p < 0,001$]), mind a hosszú távon (rendszeres rendelői vizitek alkalmazásával [HR: 1,07, 95%-os CI: 1,04–1,10, $p < 0,001$]) mért vérnyomás-variabilitások előre jelezték a vizsgált kombinált végpontokat. Hasonló eredményeket kaptak az átlagos szisztolés vérnyomásértékekre (ABPM: HR: 1,03, 95%-os CI: 1,02–1,04, $P < 0,001$ és a rendelői vizitek során mért [HR: 1,03, 95%-os CI: 1,02–1,04, $P < 0,001$] értékekre) is. A Framingham rizikófaktorokhoz, cardiovascularis komorbiditáshoz, Hgb-szinthez és az eGFR-értékekhez illesztett modellben a rendelői SBP-variabilitás továbbra is szignifikáns összefüggést mutatott a halálozással és cardiovascularis események megjelenésével, szemben a rendelői átlagos SBP-vel ($p = 0,02$). Ellenben a rövid távú, ABPM-mel mért SBP-variabilitás nem mutatott összefüggést a halálozással ($p = 0,79$). Következtetésként elmondható, hogy a krónikus veseelégtelen betegek csoportjában egyértelműen a hosszú távú SBP-mérés-variabilitás a cardiovascularis kimenetel legerősebb prediktív faktora.

Krüger és munkatársai (5) a vérnyomás, valamint a pulzusnyomás (PP) jelentőségét vizsgálták vesetranszplantált betegekben a vesetranszplantáció kimenetele szempontjából. 1995 és 2004 között, az egy év után is funkcionáló graftú, cadaver donorral transzplantált recipiensekben vizsgálták a PP jelentőségét a graft és beteg túlélése szempontjából. Vizsgálatuk eredményeként 38 411 vesetranszplantált páciensnél a transzplantációt követő első évben magasabb pulzusnyomást igazoltak, ami szignifikánsan összefüggött az alacsonyabb cadaver vese túlélési idejével. Vizsgálatuk során megfigyelték, hogy 160 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás esetén a megnövekedett pulzusnyomás tovább már nem befolyásolta negatívan a graft túlélését, míg 160 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás esetén egy 70 Hgmm feletti PP egyértelműen összefüggött az alacsonyabb grafttúléléssel. Ezen kollaboratív transzplantációs tanulmányuk alapján Krüger és munkatársai igazolták, hogy a PP értéke egy évvel a cadaverese-transzplantáció után jelentősen befolyásolja a beültetett graft és a recipiens túlélését.

Ismert tény, hogy a magas vérnyomás rendkívül gyakori a krónikus vesebetegekben (KVE), valamint, hogy a hypertonia az egyik fő meghatározója a vesebetegség progressziójának. A mindennapi klinikai életben a vérnyomásértékeknek az egyik legjobb monitorozási eszköze a 24 órás ambuláns vérnyomásmérés (ABPM). Mars és munkatársai retrospektív tanulmányukban, krónikus vesebetegségben és hypertóniában szenvedő betegek (G1 csoport) ABPM-mel mért értékeit hasonlították össze vesebetegségben nem szenvedő hypertóniás betegek (G2 csoport) ABPM-értékeivel. A krónikus vesebetegek definiálása a 2012-es KDIGO-irányelveken alapult. A két csoport közötti összehasonlításra χ^2 -próbát és egy szempontos ANOVA-próbát végeztek. Vizsgálatuk során összesen 241 beteg adatát elemezték, akiknél a vesebetegség előfordulása 81% volt. A beválasztott vesebetegek 33%-a KVE II-es stádiumú, 56%-a KVE III-as stádiumú, 10%-a KVE IV-es stádiumú és 1%-a KVE V-ös stádiumú veseelégtelen beteg volt. A krónikus vesebetegek idősebbek voltak (55 ± 16 év szemben 42 ± 15 évvel) a nem vesebeteg hypertóniás társaikkal. A két vizsgált csoport között a nemek eloszlásában ($p = 0,07$) és a testtömegindex-értékekben ($p = 0,06$) nem volt szignifikáns különbség. Az átlagos vérnyomás a G1-es csoportban 157/85 Hgmm, míg a G2-es csoportban 145/86 Hgmm volt. A két csoport között az ABPM elvégzésének indikációiban szignifikáns különbség volt ($p = 0,002$) megfigyelhető. Az indikációk a következők voltak: kiegyensúlyozatlan hypertonia (G1: 67%, G2: 37,5%), praehypertonia állapota (G1: 13,4%, G2: 22,5%) és maszkírozott hypertonia (G1: 20%, G2: 40%). A G1 és G2 csoport között az ABPM-mérés eredményeiben nem volt jelentős különbség a csoportok között, míg a KVE IV–V. csoportjának ABPM-értékei és a többi résztvevő ABPM közötti különbsége azonban számottevő volt (149/82 Hgmm szemben 136/78 Hgmm, $p = 0,016$). Továbbá az átlagosan használt antihipertenzív gyógyszerek száma is nagyobb volt vesebetegség fennállása esetén ($1,8 \text{ db} \pm 1,3$ szemben $0,8 \text{ db} \pm 0,9$; $p < 0,001$).

Összefoglalásként elmondható, hogy a vérnyomásértékek szoros kontrollja rendkívül fontos a magas vérnyomással élő krónikus vesebetegekben, amelynek az ABPM alkalmazása az egyik legmegfelelőbb eszköze lehet, amivel nemcsak a hypertonia előfordulását, hanem a gyógyszeres terápia hatásosságát is vizsgálni tudjuk.

A magasvérnyomás-betegség kezelésével kapcsolatban meghatározott antihipertenzív terápiás irányelvekben világszerte az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACEi) és angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) állnak az első helyen. Azonban néhány betegcsoportban, mint például az idősödő betegpopuláció vagy krónikus vesebetegek esetén, a fenti terápia alkalmazása során renalis komplikációk léphetnek fel. *Stoyanov* és munkatársai (6) vizsgálatába a járóbeteg-regiszter adatait átnézve olyan betegek kerültek bevonásra, akiknél az ACEi vagy ARB használatát fel kellett függeszteni, de a beválasztott betegeknek nem volt vesefunkció-romlás, arteria renalis szűkület, aktív tumoros betegség vagy korábbi ACE-gátló kezelés felfüggesztése akut veseelégtelenség miatt. Az eredmények kiértékelésekor a beválasztást követően egy éven keresztül megfigyelt 36 beteg alap-, 3. és 12. havi adatait dolgozták fel. A vizsgálat során a glomerularis filtrációs rátát (GFR), vizeletalbuminuriát, vérnyomást és a szérumkáliumszintet vizsgálták. A megfigyelt betegcsoportban 17 férfi, 19 nő került beválasz-

tásra, az átlagéletkoruk $78,3 \pm 7,7$ év volt, a Charlson's komorbiditási index $6,8 \pm 2$. A betegek közül 14-en ACEi- és 22-en ARB-kezelésben részesültek a beválasztás előtt. Az ACEi/ARB terápia felfüggesztését követően az alapadatokhoz képest a 3. és 12. havi vérnyomásértékek között nem volt szignifikáns különbség. Az utánkövetés alatt folyamatos GFR-emelkedés volt megfigyelhető, a harmadik hónapra $31,9 \pm 9,4$ -ről $39,6 \pm 14,9$ -re, illetve a 12. hónapban $43,1 \pm 17,3$ ml/min/1,73 m²-re emelkedett ($p < 0,001$). A beteg obszervációja során a szérumkáliumszintek fokozatosan csökkentek, a harmadik hónapban $5,1 \pm 0,6$ -ről $4,7 \pm 0,5$ -re és a 12. hónapban $4,6 \pm 0,5$ mg/dl-re ($p < 0,001$). Az albuminuria tekintetében jelentős progresszió volt igazolható a 12. havi vizitkor az egész csoportban ($127,4 \pm 301,8$ -ről 233 ± 557 mg/g-ra, $p < 0,05$). Azonban a 27, korábban nem proteinuriás beteg tekintetében nem volt számottevő változás ($13,9 \pm 16,8$ -ről $21,5 \pm 24,8$ -re, $p = 0,1$ NS) megfigyelhető. Mindezek alapján elmondható, hogy a hosszú ideje magasvérnyomás-betegségben szenvedő és ACEi-vel vagy ARB-vel kezelt idős betegeknek fennáll a veseelégtelenség lassú progressziójának a veszélye, különösképpen, ha renalis atrophia is jelen van. Ezen betegek esetében vérnyomáskontroll céljából, ha proteinuria nem áll fenn, akkor előnyösebb lehet a renin-angiotenzin rendszer gátlása nélkül ható egyéb antihipertenzív terápia alkalmazása.

IRODALOM

1. Vasilkova V, Mokhort T, Naumenko E, Filiptsova N. Assessment of cardiovascular risk in diabetic patients with chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2018;36:e193. DOI: 10.1097/01.hjh.0000539536.32545.dd
2. Nishizawa F, Kobayashi Y, Kobayashi H, Fujikawa T, Iwamoto T, Hirawa N, Tōya Y, Umemura S, Tamura K. Cardio-ankle vascular index predicts incidence of chronic kidney disease in patients with life-style related disease. *Journal of Hypertension* 2018;36:e251. DOI: 10.1097/01.hjh.0000549026.56437.42
3. Zoccali C, D'Arrigo G, Pizzini P, Postorino M, Tripepi G, Mallamaci F. Neuro-peptide predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients a cohort study. *Journal of Hypertension* January 9, 2019. DOI: 10.1097/HJH.00000 00000002030
4. Mallamaci F, Minutolo R, Stanzione G, D'Arrigo G, Leonardi D, Tripepi G, Cicchetti T, Postorino M, De Nicola L, Conte G, Borrelli S, Zoccali C. Long term, but not short term, blood pressure variability predicts cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Less Journal of Hypertension* 2016;34:e20. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002030
5. Krüger B, Döhler B, Opelz G, Mundt H, Krämer BK, Süsal C. High pulse pressure and outcome in kidney transplantation: results from the collaborative transplant study. *Less Journal of Hypertension* 2016;34:e20. DOI: 10.1097/TP.0000000000002440
6. Stoyanov VP, Jimenez HMC, Gutierrez SMJ, Martin NJA. Withdrawal of angiotensin antagonists in elderly chronic kidney disease patients. *Journal of Hypertension* June 2018. DOI: 10.1097/TP.0000000000002440

TÁRSASÁGI HÍREK



56th ERA-EDTA Congress

Időpont: 2019. június 13–16.

Helyszín: Budapest

Regisztrációs határidő: 2019. május 23.

www.era-edta2019.org

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló/kalciumcsatorna-blokkoló fix gyógyszer-kombinációk egyéves perzisztenciája hypertóniában

SIMONYI Gábor¹, FERENCI Tamás², FINTA Ervin³, IGAZ Iván⁴, BALOGH Sándor⁵, GASPARICS Roland¹, MEDVEGY Mihály⁶

ÖSSZEFOGLALÁS A legfrissebb európai hypertóniaajánlás a magas vérnyomás kezelésére első terápiás lehetőségnek javasolja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer antagonistáknak (RAAS-gátlók) a kalciumcsatorna-blokkolókkal (CCB) vagy diuretikumokkal alkotott fix kombinációit (FDC). Az antihipertenzív terápia során a terápiahűség az egyik jelentős tényező a nemkívánatos cardiovascularis események csökkentésében. *Célkitűzés:* A szerzők célja a hypertónia indikációjában indított angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACE-gátlók)/CCB FDC-k egyéves perzisztenciájának összehasonlítása volt. *Módszer:* A retrospektív vizsgálatban a szerzők a 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban első alkalommal, bármely ACE-gátló/CCB FDC-k receptjeit kiváltó betegeket választották ki, akik a megelőző 12 hónapban hasonló készítményekkel nem részesültek antihipertenzív terápiaiban. A vénykiváltási adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár vényforgalmi adatbázisa szolgáltatta. A perzisztencia modellezésére a túlélésanalízis klasszikus eszköztárát alkalmazták, ahol a „túlélési” idő a gyógyszer szedésének abbahagyásáig eltelt idő volt. *Eredmények:* A bevonási követelményeknek 124 388 beteg felelt meg. A ramipril/amlodipin FDC egyéves perzisztenciája 54% volt, amelyet a perindopril/amlodipin FDC 47%-os, a lizinopril/amlodipin 36%-os, a ramipril/felodipin 26%-os és a trandolapril/verapamil 12%-os eredménye követett. A ramipril/amlodipin FDC-hez képest (referencia) a perindopril/amlodipin FDC elhagyásának kockázata 30%-kal ($HR = 1,30, p < 0,0001$), a lizinopril/amlodipin FDC-é 79%-kal ($HR = 1,79, p < 0,0001$) volt magasabb, míg a ramipril/felodipin FDC-é ($HR = 2,28, p < 0,0001$) mintegy kétszeres, a trandolapril/verapamil FDC-é ($HR = 4,13, p < 0,0001$) pedig több mint négyszeres volt. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszeresedési idő 270,2 nap volt a ramipril/amlodipin FDC, 242,7 nap a perindopril/amlodipin FDC, 211,2 nap a lizinopril/amlodipin FDC, 186,3 nap a ramipril/felodipin FDC, míg 125,7 nap a trandolapril/verapamil FDC esetén. *Következtetések:* A szerzők igazolták, hogy a hypertónia indikációjában alkalmazott ACE-gátló/CCB FDC-k egyéves perzisztenciája jelentősen különbözött. A betegadherencia szempontjából a legelőnyösebbnek a ramipril/amlodipin FDC bizonyult.

Kulcsszavak: adherencia, perzisztencia, antihipertenzív terápia, ACE-gátló/CCB FDC

One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients

Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Igaz I, Balogh S, Gasparics R, Medvegy M.

SUMMARY *Introduction:* The most recent European guidelines for the treatment of hypertension suggest the use of renin-angiotensin-aldosterone system antagonists (RAAS inhibitors) and calcium channel blockers (CCBs) or diuretics fixed-dose combinations (FDCs) as the first therapeutic option. In antihypertensive therapy, the patient's adherence is one of the most important factors in reducing unwanted cardiovascular events. *Aim:* Our aim was to assess the one-year persistence of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and CCB FDCs in hypertensive patients. *Method:* Authors have analysed the prescription database of the National Health Insurance Fund in Hungary on pharmacy claims between October 1, 2012 and September 30, 2013. Those patients were identified who filled prescriptions for FDCs of ACEI and CCBs prescribed for the first time for hypertensive patients and who had not received similar drugs during the year before. Apparatus of survival analysis was used, where 'survival' was the time to abandon the medication. *Results:* 124,388 patients met the inclusion criteria. One-year persistence rate and hazard ratio (HR) of discontinuation in patients with ramipril/amlodipine FDC was 54% ($HR = 1.00$, reference), perindopril/amlodipine

¹ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

² Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

³ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kiemelt Hotelszolgálat I., Budapest

⁴ Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai Profil, Budapest

⁵ Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet, Pécs

⁶ Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, III. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Kistarcsa

Levelező szerző:

Dr. Simonyi Gábor,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: bmbel3@gmail.com

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim

ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló

BNO = betegségek nemzetközi osztályozása

CCB = (calcium channel blocker) kalciumcsatorna-blokkoló

ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság

ESH = (European Society of Hypertension) Európai Hypertónia Társaság

FDC = (fixed-dose combination) fix gyógyszer-kombináció

HR = (hazard ratio) kockázati arány

MHT = (Hungarian Society of Hypertension) Magyar Hypertónia Társaság

OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár

RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

RAMONA = Ramipril és Amlodipin fix kombináció hatásosságának Monitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése

SE = (standard error) standard hiba

47% (HR = 1.30, $p < 0.0001$), lisinopril/amlodipine 36% (HR = 1.79, $p < 0.0001$), ramipril/felodipine 26% (HR = 2.28, $p < 0.0001$) and trandolapril/verapamil 12% (HR = 4.13, $p < 0.0001$). The average survival time of drug limited to 360 days was 270.2 days for ramipril/amlodipine FDC, 242.7 days for perindopril/amlodipine FDC, 211.2 days for lisinopril/amlodipine FDC, 186.3 days for ramipril/felodipine FDC and 125.7 days for trandolapril/verapamil FDC. *Conclusions:* The authors demonstrated that the one-year persistence of ACEI/CCB FDCs was significantly different in hypertensive patients. Ramipril/amlodipine FDC was more advantageous for patient adherence.

Keywords: adherence, persistence, antihypertensive therapy, ACEI/CCB FDCs

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(2):91-5.

Hazánkban mind férfiakban, mind nőkben a cardiovascularis betegségek jelentik a vezető halál-okai tényezőket (1). Régóta ismert, hogy a kezeletlen hypertonia két és félszeresére növeli az ischaemiás szívbetegségnek, hatszorosára a szívelégtelenségnek és ötszörösére a stroke-nak a kockázatát (2).

A hypertonia kezelése során a vérnyomáscélértékek elérése alapvető fontosságú a későbbi cardiovascularis szövődmények elkerülése érdekében. Hazánkban a férfiak mintegy 40%-a, míg a nők körülbelül 44%-a éri el a vérnyomáscélértékeket, ami azt jelenti, hogy e téren van még tennivaló (3). A vérnyomás-céltartományok mielőbbi elérését preferálja a 2018. évi ESC/ESH hypertoniaajánlás, aminek az egyik eszköze lehet a korai fix gyógyszer-kombinációk alkalmazása (4). A fix gyógyszer-kombinációkkal gyorsabban és hatásosabban érhető el a vérnyomáscélértékek. Az ajánlás két hatóanyagának, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS-) gátló készítményeknek (ACE-inhibitor vagy ARB) a kalciumcsatorna-blokkolókkal (CCB) vagy a diuretikumokkal alkotott fix kombinációját részesíti előnyben.

Célkitűzések

A 2018. évi ESC/ESH ajánlás szellemében jelen munkánkban azt elemezzük, hogy a preferált fix gyógyszer-kombinációk közül az ACE-gátló/CCB fix kombinációk egyéves terápiahűsége hogyan alakult hazánkban, illetve milyen különbségek lehetnek közöttük, továbbá a beteg-adherencia szempontjából melyek lehetnek a legkedvezőbbek.

Betegek és módszer

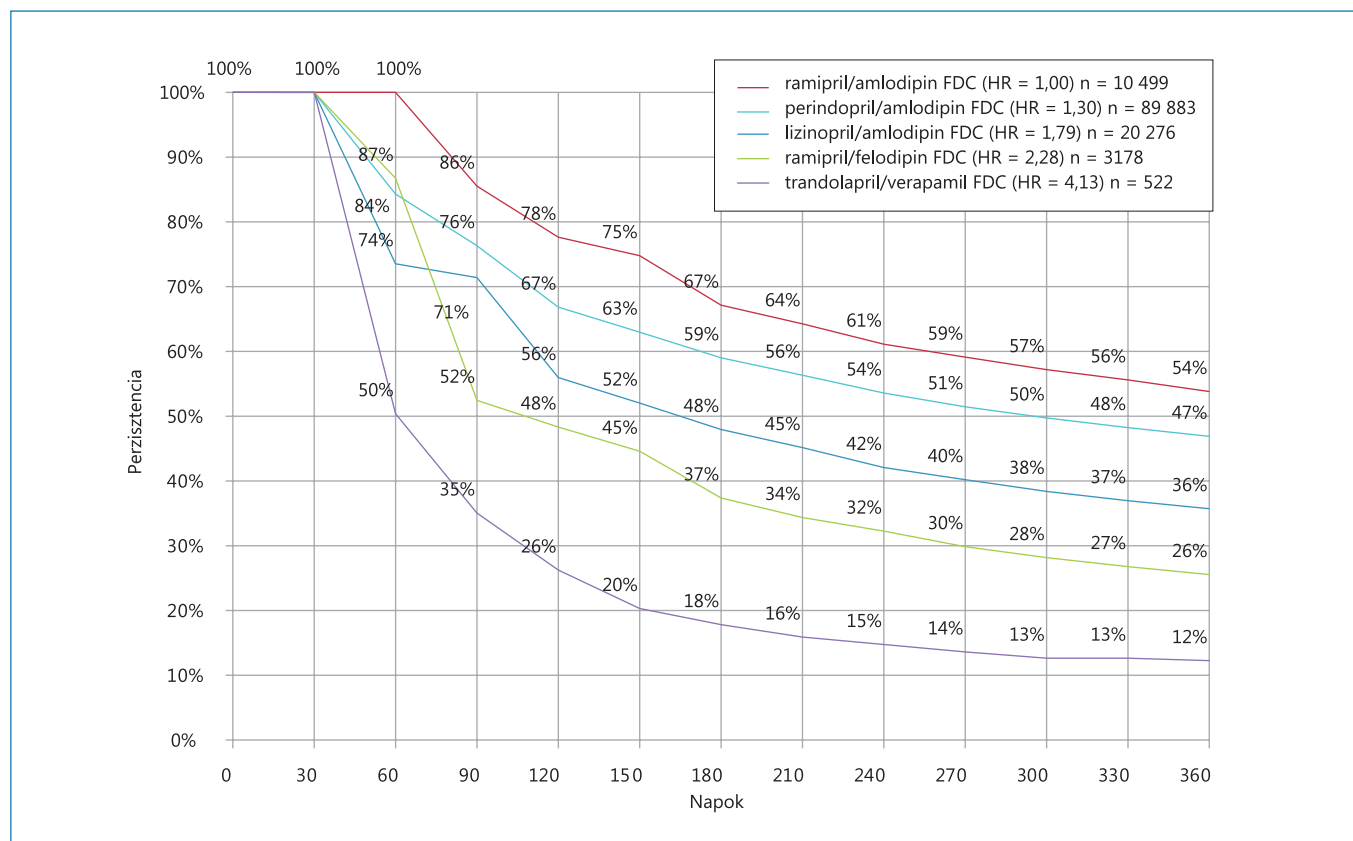
Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adattárából azokat a betegeket emeltük ki, akik hypertonia indikációjával (BNO: I10H0) a 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban első alkalommal váltottak ki bármilyen ACE-gátló/CCB fix kombinációt tartalmazó készítményt (bármilyen dóziskombinációban). E betegek közül azok kerültek bele elemzésünkbe, akik a bevélasztá-

si periódust megelőző 12 hónapban nem váltottak ki egyet sem a fenti készítmények receptjeiből. E betegek recept-kiváltásait minden esetben 14 hónapig, de legkésőbb 2014. november 30-ig kísértük figyelemmel. Elemzésünk-ből kizártuk a követés alatt elhalálozottakat. Vizsgálatunk-ban a nemzetközileg elfogadott, 60 napos gyógyszerkiha-gyást (grace period – türelmi idő) tolerálva tanulmányoz-tuk, hogy a vizsgálatunkba bevont betegek mekkora hányada maradt az adott ACE-gátló/CCB fix kombinációs terápián. Az OEP adattárában a gyógyszerkiváltási adatok 30 napos időközönként voltak elérhetőek.

A perzisztencia modellezésére a túlélésanalízis klasszi-kus eszköztárát alkalmaztuk az ACE-gátló/CCB fix kombi-nációknál, amelyben az e készítmények szedésének elke-zdésétől, illetve ezek abbahagyásáig eltelt idő volt a „túl-élési idő”. Tanulmányunkban a gyógyszer-kombináció tí-pusa volt az egyetlen magyarázó változó. Mivel a gyógy-szerperzisztencia-adatok 30 napos időközönként voltak elérhetőek az OEP adattárában, diszkrét idejű túlélést be-csültünk, és ezt ábrázoltuk az idő függvényében. A model-lezéshez komplementer log-log link függvényt használó általánosított lineáris modellt becsültünk, amely a jól ismert (folytonos idejű) túléléselemzés bevált diszkrét idejű megfelelője volt (5, 6). Az egyes készítmények közöt-ti házard proporcionalitását úgy ellenőriztük, hogy hozzá-adtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakció-ját, majd összehasonlítottuk ennek a – szaturált – modell-nek az illeszkedését az eredeti modelljével. Amennyiben a nem proporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároz-tuk a gyógyszer-szedés abbahagyásának házardját (HR) is, amelynek során a referenciának a legjobb egyéves perzisz-tenciával rendelkező fix kombinációt tekintettük. Az összes fix kombináció esetében a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési (gyógyszer-szedési) időt is kiszámoltuk (7).

Eredmények

A bevonási követelményeknek 124 358 beteg felelt meg. A 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között tartó bevonási időszakban e betegek közül 10 499 kezdett ramipril/amlodipin, 89 883 perindopril/amlodipin, 20 276 lizinopril/amlodipin, 3178 ramipril/felodipin, míg 522 trandolapril/verapamil fix gyógyszer-kombinációt.



1. ábra. Az ACE-gátló/CCB FDC-k egyéves perzisztenciája

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; FDC = fix gyógyszer-kombináció; HR = kockázati arány

A ramipril/amlodipin fix gyógyszer-kombináció egyéves perzisztenciája 54%-os lett, a perindopril/amlodipin terápiáé 47%-os, amelyet a lizinopril/amlodipin 36%-os eredménye követett, majd ezt a ramipril/felodipin 26%-os és a trandolapril/verapamil 12%-os 12 hónapos eredményei zárták (1. ábra). A perzisztenciaadatok elemzésekor kiderült, hogy e fix kombinációkat egy hónap elteltével minden FDC esetében még kiváltották a betegek, de ezt követően már jelentős különbségek mutatkoztak. A ramipril/amlodipin fix kombináció a második hónapban is 100%-os perzisztenciával rendelkezett, míg a többi fix kombinációt kiváltó betegek aránya már csökkent. A legnagyobb arányban a trandolapril/verapamilt szedők részaránya mérséklődött, mivel ez a 60. napra 50%-ra zuhant. A ramipril/felodipint szedők 60 napos perzisztenciája még megelőzte a lizinopril/amlodipint szedőkéét, de ezt követően a két perzisztenciagörbe kereszteződött. Ennek hátterében az állt, hogy a ramipril/felodipin perzisztencia a 90. napra 52%-ra zuhant, míg a lizinopril/amlodipint szedőké 71%-ra mérséklődött.

A fél éves perzisztenciaadatok már előre vetítették az egyéves sorrendet. A ramipril/amlodipin esetében a betegek 67%-a, a perindopril/amlodipint szedők 59%-a, a lizinopril/amlodipint használók 48%-a, a ramipril/felodipin csoportba tartozók 37%-a használta az adott FDC-terápiát, míg a sort a trandolapril/verapamil zárta a maga 16%-os, 180 napos eredményével.

Egy év elteltével a fél éves sorrend már nem változott,

bár minden terápiás csoport perzisztenciája csökkent. A második fél év során a betegek lemorzsolódásának üteme mérséklődött, mivel a terápiát elhagyók aránya ekkor 6 és 13% között mozgott. A legjobban a ramipril/amlodipin teljesített 54%-os eredménnyel, amelyet a perindopril/amlodipin 47%-os, a lizinopril/amlodipin 36%-os, a ramipril/felodipin 26%-os és a trandolapril/verapamil 12%-os egyéves perzisztenciája követett. Ezek az eredmények azt jelentették, hogy jelentős különbségek mutatkoztak az ACE-gátló/CCB-k fix kombinációi között a vizsgálat egy éve alatt a betegek terápiahűsége szempontjából. A két véglet (ramipril/amlodipin és trandolapril/verapamil) egyéves perzisztenciája között 42 százalékpontos különbség jelentkezett. A ramipril/amlodipin egyéves perzisztenciája 7 százalékponttal haladta meg a perindopril/amlodipinét, amely viszont 11 százalékponttal volt kedvezőbb, mint a lizinopril/amlodipin egyéves adata. Ez utóbbihoz képest a ramipril/felodipin 10 százalékponttal teljesített gyengébben, míg a sort – ehhez képest jelentős leszakadással – 14 százalékpontos különbséggel a trandolapril/verapamil zárta.

Tekintettel arra, hogy a nem proporcionalitás nem volt jelentős, meghatározhattuk az egyes hatóanyagok abbahagyásának kockázatát is, amelynél referenciacsoportnak a legjobb egyéves perzisztenciával rendelkező ramipril/amlodipin fix kombinációt választottuk ki. Eredményeink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest az összes többi ACE-gátló/CCB fix kombináció

elhagyásának házárja szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Számszerűen ez azt jelentette, hogy a ramipril/amlodipin terápiához (referencia) képest a perindopril/amlodipin elhagyásának a kockázata 30%-kal ($HR = 1,30$, $p < 0,0001$), a lizinopril/amlodipin kezelésé 79%-kal ($HR = 1,79$, $p < 0,0001$) volt magasabb, amit a ramipril/felodipint szedők esetében talált mintegy kétszeres ($HR = 2,28$, $p < 0,0001$) gyógyszerelhagyási kockázat követett. Ebből a szempontból is a trandolapril/verapamil fix kombináció szerepelt a legrosszabbul a maga több mint négyszeres ($HR = 4,13$, $p < 0,0001$) házárjával.

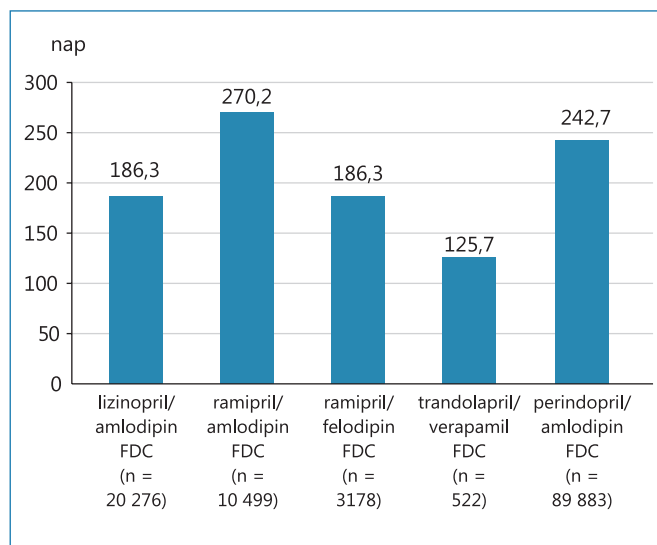
Az összes ACE-gátló/CCB fix kombináció esetében meghatároztuk a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési (azaz a gyógyszereszedési) időt is. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszereszedési idő 270,2 (SE: 1,09) nap volt a ramipril/amlodipin, 242,7 (SE: 0,42) nap a perindopril/amlodipin, 211,2 (SE: 0,9) nap a lizinopril/amlodipin, 186,3 (SE: 2,12) nap a ramipril/felodipin, míg 125,7 (SE: 4,42) nap a trandolapril/verapamil fix kombinációkat szedők esetében (2. ábra).

Megbeszélés

A korábbi hazai (MHT) és a legfrissebb (ESC/ESH) hypertoniaajánlások egyaránt az ACE-gátló + kalciumcsatorna-blokkoló kombinációk előtérbe helyezését javasolják a hypertonia kezelésében (4, 8). A korábbi európai ajánlásokhoz képest (9) a jelenlegiben (8) már elsőként is kombinációs terápiát javasolnak, ezen belül kiemelten a RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum fix kombinációkat. A jelenlegi európai irányelvek fényében lehetnek relevánsak vizsgálatunk eredményei: ebben a RAAS-gátlók közül az ACE-gátló/CCB fix gyógyszer-kombinációk egyéves perzisztenciáját vizsgáltuk, amelyek a vizsgált időszakban hazánkban forgalomban voltak. Eredményeink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció rendelkezett a legjobb egyéves perzisztenciával (54%), amelyet a perindopril/amlodipin (47%), a lizinopril/amlodipin (36%), a felodipin/ramipril (26%) és a trandolapril/verapamil (12%) követett (1. ábra). A ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest valamennyi vizsgált ACE-gátló/CCB fix kombináció szignifikánsan nagyobb kockázattal rendelkezett a terápia elhagyásának vonatkozásában. Az előbbi eredményekkel volt összhangban az egyes fix kombinációk 360 napra vonatkoztatott átlagos gyógyszereszedési ideje, amely az előbbi sorrendet követte (2. ábra).

Egy korábbi publikációinkban a ramipril/amlodipin szabad és a ramipril/amlodipin fix kombinációk terápiahűségének elemzésekor (10) a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 54%-osnak bizonyult. Érdekeségként megemlíthető, hogy a ramipril és az amlodipin szabad kombináció ebben a vizsgálatunkban tapasztalt 34%-os egyéves perzisztenciája a mostani vizsgálatunkban szereplő lizinopril/amlodipin fix kombináció 36%-os eredményével mutatott hasonlóságot.

Egy másik perzisztenciavizsgálatunkban (11) két ramiprilalapú fix kombináció (ramipril/amlodipin és ramip-



2. ábra. Az ACE-gátló/CCB FDC-k 360 napra vonatkoztatott átlagos gyógyszereszedési ideje

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; FDC = fix gyógyszer-kombináció; n = betegek száma

ril/hidroklorotiazid) egyéves terápiahűségét több mint 39 000 beteg adatainak elemzésével tanulmányoztuk. Eredményeink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció mintegy 25 százalékpontos perzisztencia-előnnnyel rendelkezett a ramipril/hidroklorotiazid fix kombinációhoz képest (54% versus 29%). Jelen vizsgálatunkkal összehasonlítva egy másik tanulmányunkban közölt ramipril/hidroklorotiazid perzisztencia (29%) hozzávetőlegesen a felodipin/amlodipin egyéves perzisztenciájának (26%) felelt meg. Ehhez hasonlóan alakult a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest a terápia elhagyásának házárja, amely a ramipril/hidroklorotiazid esetében 2,32, míg a felodipin/amlodipin terápián lévők esetében 2,28 volt.

A hazai (10, 11) és a nemzetközi adatok (12) egyaránt azt igazolták, hogy az egyes vérnyomáscsökkentő készítmények szabad és fix kombinációinak terápiahűsége között átlagosan 20 százalékpontos különbség is lehet, mégpedig a fix kombinációk javára. Mindezek miatt a fix kombinációkat kell előtérbe helyezni az antihipertenzív terápiában (4).

Vizsgálatunk ugyanakkor felhívja a figyelmet arra, hogy az antihipertenzív terápiában preferált fix kombináció (ACE-gátló/CCB) különböző hatóanyagait tartalmazó készítmények között is jelentős különbségek lehetnek a terápiahűség vonatkozásában.

A mindennapi gyakorlatban eredményeink figyelembevétele segíthet az optimális ACE-gátló/CCB fix kombináció kiválasztásában, mivel a magasabb terápiahűséggel rendelkező készítmények esetén hatékonyabban, rövidebb idő alatt érhetjük el a vérnyomáscélértékeket. Ennek tükrében megemlíthető, hogy a hazai RAMONA vizsgálat (13) egy alcsoportelemzésében a nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező, a korábbi antihipertenzív terápia ellenére a vérnyomáscélértékeket el nem érő 2-es típusú cukorbeteg hypertóniásokban a ramipril/amlodipin

terápia bevezetésének negyedik hónapjára a betegek 69,8%-a érte el a célvérnyomást.

Következtetések

Az OEP gyógyszerkiváltási adatbázisát elemző vizsgálatunkban az ACE-gátló/CCB fix kombinációk egyéves terápiahűségét elemeztük hypertoniás betegekben. Eredményeink azt igazolták, hogy jelentős különbségek lehetnek az egyes készítmények egyéves perzisztenciája között, amelyeket figyelembe véve növelhető hypertoniás betegek terápiahűsége, a célvérnyomás-elérés aránya. Ez pozitív hatással lehet hosszabb távon a cardiovascularis szövődmények kockázatának csökkenésére, amely mind az egyén, mind a népegészségügy szintjein is nagy jelentőségű lehet.

Limitációk

– Vizsgálatunkban a perzisztenciaadatokat nem tudtuk a vizsgálatba történő bevonás, azaz az első vénkiváltás időpontja szerint megbontani, mert adatbázisunkban csak összesítve volt elérhető a követési idő, amely szerint ugyanúgy az egyéves perzisztenciába tartozott az a beteg, aki 2012. október 1-jétől 2013. szeptember 30-ig volt perzisztens, és az is, aki 2013. szeptember 30-tól 2014. szeptember 30-ig. Mindezek miatt a vizsgálati periódus alatt a perzisztenciát befolyásoló tényezőkben történt esetleges változásokat nem tudtuk vizsgálni.

– Vizsgálatunkban a primer nonadherenciát nem vizsgáltuk. (A beteg nem váltotta ki a felírt gyógyszert, illetve ha kiváltotta is, nem szedte be.)

– Vizsgálatunk legfontosabb módszertani limitációja abban áll, hogy nem állt rendelkezésünkre adat a potenciális 'confounderekről', azaz mindazon változókról, amelyek egyszerre befolyásolhatták a gyógyszerrendelést és az -adherenciát (például nem, életkor, szociogazdasági helyzet, kísérő betegségek).

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: S. G.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, az adatgyűjtés megtervezése, a kézirat megszövegezése. F. T.: A vizsgálat adatainak statisztikai feldolgozása, az ehhez kapcsolódó módszerek ismertetése, a kézirat megszövegezése. F. E., I. I., B. S., G. R., M. M.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A cikk másodközlés. Az eredeti közlemény:

Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Igaz I, Balogh S, Gasparics R, Medvegy M. One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients. *Orv Hetil* 2019;160(9):343-8.

IRODALOM

- Kovács K, Tóth G. State of health. In: Monostori J, Óri P, Spéder Zs (eds.) Demographic portrait 2015. Report on the status of the Hungarian population. [Egészségi állapot. In: Monostori J, Óri P, Spéder Zs (szerk.) Demográfiai portré 2015. Jelentés a magyar népesség helyzetéről.] Központi Statisztikai Hivatal, Népeségstudományi Kutatóintézet, Budapest, 2015; p. 95-114. (Hungarian)
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.25.3.305>
- Kiss I, Paksy A, Kékes E, et al. Efficient, cardiovascular risk-dependent therapy of patients with hypertension according to the data from database of the Hungarian Hypertension Registry. (A hypertoniás betegek cardiovascularis-kockázat-függő hatékony terápiája a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján.) *Hyperton Nephrol* 2017;21(Suppl1):S11-S18. (Hungarian)
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
- Singer JD, Willett JB. Applied longitudinal data analysis: modeling change and event occurrence. New York, NY: Oxford University Press; 2003.
- Mills M. Introducing survival and event history analysis. Sage Publications, London, 2011.
- Willett JB, Singer JD. Investigating onset, cessation, relapse, and recovery: why you should, and how you can, use discrete-time survival analysis to examine event occurrence. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:952-65. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.61.6.952>
- Kiss I (ed.) Professional and organisational guidelines of treatment of hypertension (The guideline of Hungarian Society of Hypertension, 2015). (A hypertoniabetegség ellátása [A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve, 2015.]) *Hyperton Nephrol* 2015;19(Suppl1):1-38. (Hungarian)
- 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). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>
- Simonyi G, Ferenci T, Medvegy M, et al. One year persistence of free and fixed dose combinations of perindopril/amlodipine. (A perindopril/amlodipin szabad és fix kombinációk egyéves terápiahűsége.) *Orv Hetil* 2017;158:1421-5. (Hungarian) <https://doi.org/10.1556/650.2017.30851>
- Simonyi G, Ferenci T. Persistence on treatment with the fixed combination of ramipril and amlodipine. (A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája.) *Orv Hetil* 2014;155:1882-8. (Hungarian) <https://doi.org/10.1556/650.2017.30882>
- Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, et al. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res* 2016;44:1087-91. <https://doi.org/10.1177/0300060516645004>
- Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: A subgroup analysis of RAMONA trial. *Chin Med J* 2016;129:1224-8. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.181959>

Súlyponti kérdések a lercanidipinkezelés kapcsán

MOSER György

ÖSSZEFOGLALÁS A lercanidipin unikális helyet foglal el a kalciumcsatorna-blokkolók között. A szerző a publikáció első részében két vizuális analógiát épít fel a kalciumcsatorna-blokkolók hatásának bemutatására. A biostruktúra és a keringésdinamikai modell egyes elemeinél a párhuzam műszaki kontrollját áramlásdinamikai mérnök biztosította. A második szekció elsősorban szemléletformáló célból foglalkozik a kalciumcsatorna-blokkolók kisvérköri hatásaival is. Fókuszba helyezi a dihidropiridinek által okozott oedemát, annak patomechanizmusát, jelentőségét, prevencióját, terápiáját. Kiemeli a lercanidipin által kínált egyedi előnyöket. E mellékhatás felléptén vagy elmaradásán múlhat ugyanis, hogy egy potens és értékes farmakológiai intervenció kiállja-e a gyakorlat próbáját.

Kulcsszavak: kalciumcsatorna-blokkoló, lercanidipin, oedema

Circulatory dynamics assay about lercanidipine treatment

Moser Gy.

SUMMARY Lercanidipine is of unique importance amongst calcium channel blockers. In the first section, the author creates two visual analogies to demonstrate the effect of calcium channel blockers. The control of the parallelism of the particular elements of the model of circulatory dynamics, and the biostructure was supported by an engineer of fluid dynamics. In the second part, he deals with the effect of these drugs exerted on the pulmonary circulation and renal function, primarily for mind-raising purposes. He focuses on the edema induced by dihydropyridines, pays attention to its patomechanism, prevention and therapy, highlighting the distinctive benefits of lercanidipine. The presence or disappearance of this adverse effect may arbitrate whether this effective and valuable pharmacological intervention should stand the test of clinical practice.

Keywords: calcium channel blocker, lercanidipine, edema

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Kardiológiai Osztály, Szolnok

Levelezési cím:

Dr. Moser György,
2092 Budakeszi, Rákóczi u. 6.
E-mail: mosergy109@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.009>

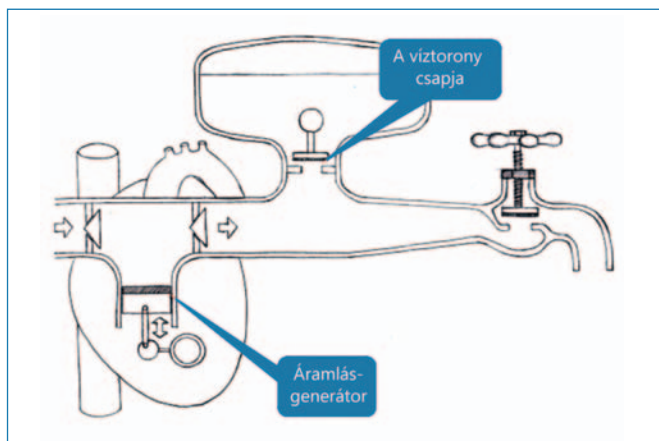
Hypertonia és Nephrologia
2019;23(2):97-103.

Bevezetés

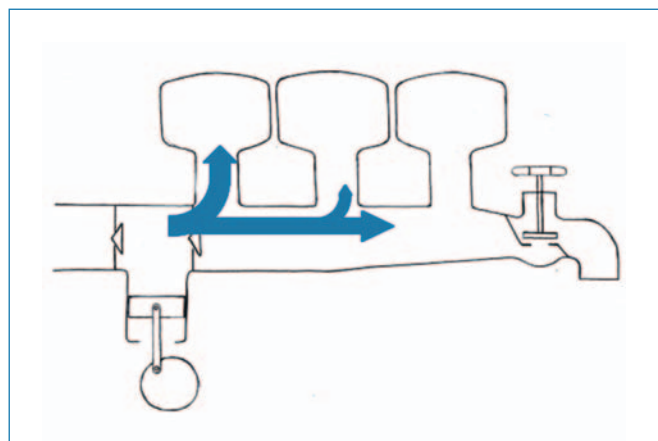
Az első dihidropiridin (DHP) kalciumcsatorna-blokkoló (CB) elérhetővé válása áttörést hozott az akkor forgalomban lévő antihipertenzívumokhoz képest (első generációs β -blokkolók, diuretikumok stb.). Anyagsere-semlegessége, az ionháztartás szempontjából indifferens hatása, a kedvező direkt vascularis hatások minőségi előrelépést jelentett, de azokkal a beteg közvetlenül nem szembesült. Amit viszont gyakran látott és érzett, az az alsó végtagi oedema. E mellékhatás nem veszélyes, de kellemetlen. A legtágabb értelemben vett emberi kapcsolatokban nem szabad alábecsülni az esztétikai-kozmetikai szempontokat. Egyedileg felülírhat minden egyéb előnyt, a beteg nemegyszer abbahagyja a gyógyszer szedését, amikor a kauzális összefüggés tudomására jut. Az orvos részéről a járható út nem a makacs meggyőzési kísérlet, hanem a mellékhatás mineműségének minél alaposabb megismerése, mert csak úgy van esély annak eliminálására.

A hókotró vizuális analógiája

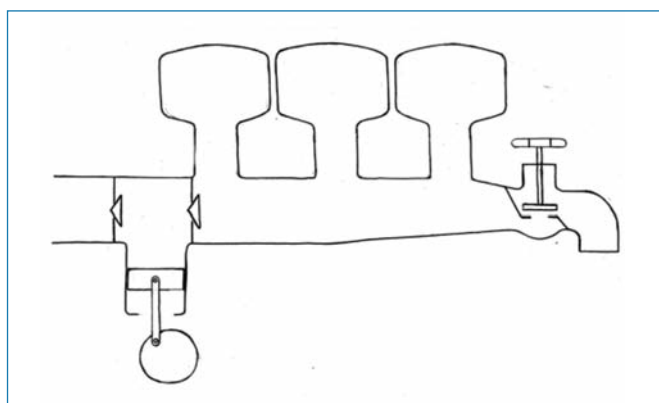
A CB-k farmakodinamikai hatásából két ellentétes irányú hemodinamikai effektus fakad: az egyik a negatív inotropia, a másik a vasodilatator hatás. Annak ellenére, hogy az érfal/myocardium szelektivitási index konkrét és informatív számérték, a fenti két támadásponton kifejtett hatás nem összemérhető mennyiségek. Az eredő hemodinamikai változás iránya viszont meghatározható. Az ejekció intrinszik gátlása (negatív inotropia) és extrinszik elősegítése („unloading”) viszonylatában a domináns hatás fogalma értelmezhető. Hasonló a helyzet ahhoz, mint amikor hókotrót küldünk a behavazott országútra. Felgyorsíthatjuk vele a forgalmat (a hóakadályt elhárítva) és lelassíthatjuk a haladást (mert lassú jármű). A forgalom sebességére gyakorolt eredő hatás egyetlen paraméterbe – a változás irányába – sűrítendő. Két tényezőnek van meghatározó jelentősége. Az egyik részről: mekkora a hóakadály, mennyire akadályozza az a forgalmat, a másik részről: mennyire lassú jármű a hókotró. A kli-



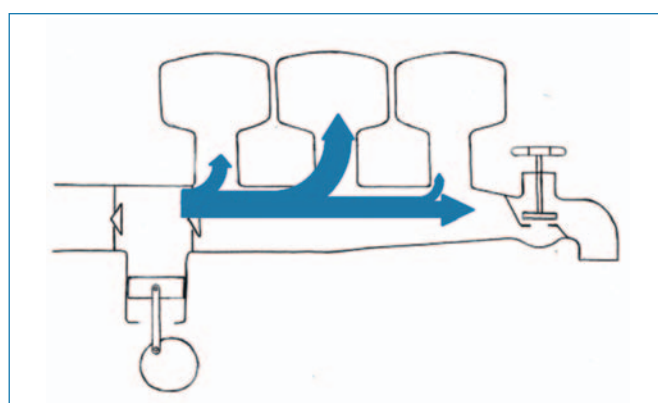
1. ábra.



3. ábra.



2. ábra.

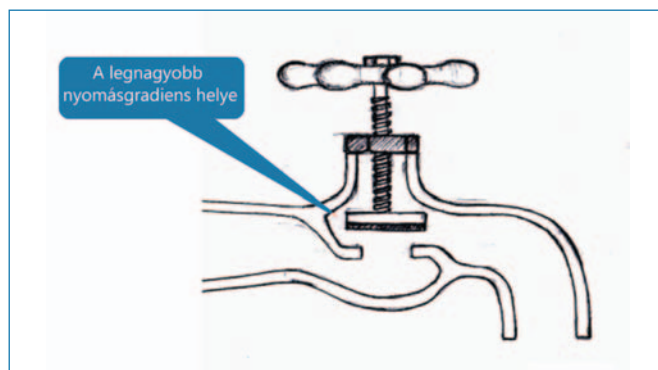


4. ábra.

nikumra visszautalva, hypertoniás krízis talaján kialakult bal-szívfél-elégtelenségben egy közepes szelektivitási indexű CB is életet menthet. (A közlekedés megbénításával fenyegető hótörasz esetén akár egy láncaltapas jármű lomhaságával haladó hótóló is aktuálisan egyértelműen előnyös.) Ugyanakkor dilatatív cardiomyopathiában egy magasabb szelektivitási indexű, második generációs CB terápia értéke is kétségbe vonható.

Az érrendszer mint a szervezet vízvezetékrendszere

A szív műszakilag nagy nyomástartalékú áramlás-generátor-ként definiálható/modellezhető. (Ha nyomás-generátor lenne, aortastenosis esetén érdemi lökettér-fogatot nem produkálna.) Az áramlás-generátor ciklikusan volumen-impulzusokat és annak folytán nyomáshullámokat ad le. A folyadékkal telt rendszerben a nyomáshullám sebessége nagyobb, mint a folyadékoszlopé. (Merev falú csőben a nyomáshullám hangsebességgel terjed.) A nagyartériák feladata a vér vezetése (az aortabillentyűtől a digitális artériák nagyságrendjéig), az arteriolák (rezisztenciaerek) funkciója a vér elosztása. A vér vezetése létrejöhet „merek”, illetve nyomás- és volumenpufferolt csővön. A nagyartériák tágulékonyágát a víztorony (illetve abban a víz szintjének változása) szimbolizálja (1. ábra).

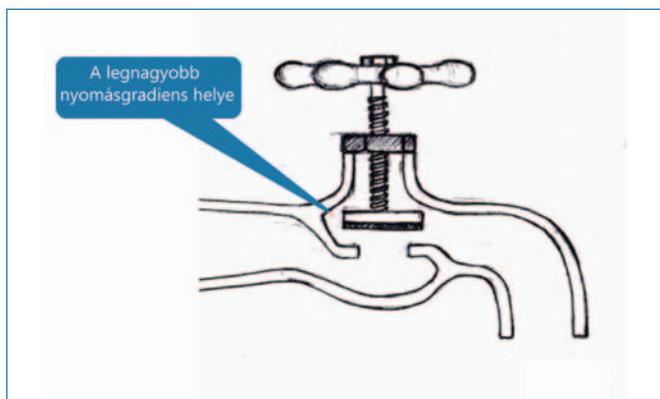


5. ábra.

Valóság-hűbb a modell, ha e funkciót a nagyartériák teljes hosszában sorba kapcsolt kis víztornyok szimbolizálják (2. ábra).

Valójában egymással összefüggő, egymásba folyó víztornysorról van szó. A compliance és a stiffness azonos fogalmat takar, de inverz értelemben a későbbiekben szinonimaként használjuk őket. A lökettér-fogat egy része az érfalat disztendálja. A nyomás csökkenésével a tárolt energia a véroszlop továbbbítására fordítódik, s a rezervoárfunkciót egyre distalisabb víztorony látja el (3–5. ábra).

E „pumpa” olyan nyomástartalékkal bír, hogy a víz víztoronyba történő emeléséhez külön szivattyúra nincs szükség, a víztorony közlekedőedények elve alapján működő passzív nyomás- és volumenpuffer. A vizuális analó-

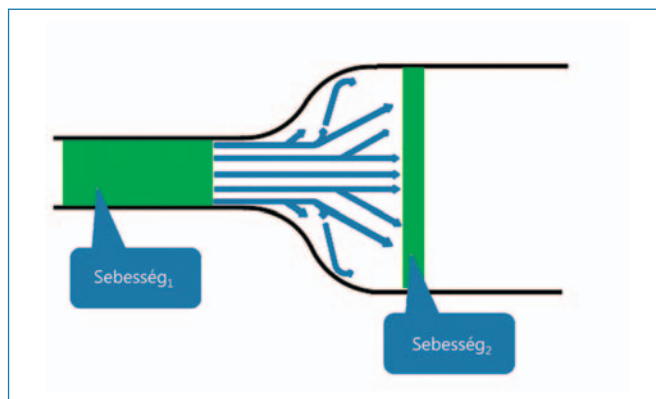


6. ábra.

gia azt is szimbolizálja, hogy a lökettérfogat (ejektált vízlöketek) volumenének növekedésével nem lineárisan, hanem progresszíve nő a feszülő rostokban tárolt energia, amit a víztornyban lévő víztömeg helyzeti energiája szimbolizál. Azaz: egy előfeszített rost továbbfeszítéséhez, illetve a víztartály vízszintjének egyre magasabbra történő emeléséhez egyre több energia szükséges. Például 50%-os volumentöbblet hozzáadása nem 50%-os helyzeti energia-többletet jelent, hanem többet, mert az már magasabbra kerül a víztornyba, nagyobb munka árán. A legnagyobb nyomásgradiens lokalizációja az érrendszerben a rezisztenciaér (muscularis arteriola): 25-30 Hgmm/mm a nyomásesés. A vízhálózatban a vízcsap tömítőgyűrűjénél 1-2 atmoszféra nyomásesés felel meg annak (6. ábra).

A nyitott csapok lokalizációja határozza meg a folyadék „elosztását”. A kapillárisok tömegét a mosdókagyló ürege szimbolizálja (a számottevő ellenállás- és nyomásváltozás nélkül telődő érpályaterületet). A lefolyócső a dugóval a posztkapilláris venula. Az elvezető csőrendszer (vénák hálózata) tág, lassú áramlású, alacsony nyomású, szubatmoszférás nyomás is előfordul „mindkét csőrendszerben”. Eláramlási akadály is mindkét helyen létrejöhét. Compliance-javítás = a víztornyfunkciót aktiváljuk (a víztorny bevezető csapjának kinyitása, újabb víztornyok beiktatása stb.). A folyadék vezetését nyomás- és volumenpufferolt üzemmódba visszük, átalakítjuk. A compliance per definitionem is számszerűsített számos további paraméterrel kvantitálható (1): pulzusnyomás, pulzushullám-terjedési sebesség, augmentációs index, elasztikus modulus, stiffnessindex stb., ennek részleteibe itt nem kívánunk belemenni. A compliance-t az érfal strukturális és funkcionális állapota együtt határozza meg, a muscularis réteg, az elasztin-, a kollagéntartalom, atheroscleroticus plakkok stb. egyaránt szerepet játszanak. Farmakológiailag rövid, illetve hosszú távon modifikálható: rövid távon a simaizmok kontraktilis állapotát változtatják meg, például a CB-k, hosszú távon a kollagénturnover (például eplerenon), plakkösszetételt (például sztatinok) stb. lehet befolyásolni. A compliance javításával a *volumenoszlop és az artériás nyomáshullám terjedési sebessége csökken*, e jelenségnek didaktikailag több összetevője említést érdemel.

- Ha egy áramlásgenerátor merev csőbe, illetve a volumenimpulzus által felfűjódó (magnövelt keresztmetszetű) csőbe ad ugyanakkora áramlást, az elasztikus cső-



7. ábra.

ben a sebesség kisebb lesz: $\text{térfogatarám} = \text{sebesség} \times \text{keresztmetszet}$. Tehát az *áramlás átlagsebessége a keresztmetszet növekedésével fordított arányban csökken*.

- Az *áramlási keresztmetszet aktuális kitágulásakor a volumenoszlop mozgási energiájája csökken* (7. ábra). A zöld színnel kitöltött terület reprezentálja a folyadékimpulzus tömegét (a vékony és a kitágult csőben azonos).

A $\text{sebesség}_1 > \text{sebesség}_2$. A mozgási energia = $\text{tömeg} \times \text{sebesség}_2$. A folyadékreszecskek ábrán jelölt irányváltozásai energiaigényes folyamatok, turbulenciát, áramlási veszteséget okoznak, csökkentve a mozgási energiát.

- Rugalmas érben megvan a strukturális alapja annak, hogy a *lökettérfogat mozgási energiájának egy része a megfeszült elasztikus rostokban tárolt energiává konvertálódjék*, ezáltal (is) az áramlási sebesség csökken.

A rugalmas csőben terjedő nyomáshullám a csőrendszer elágazódásain, szűkületein (megtöretési pontokon) és a csapokon visszaverődik. A *compliance javításával, az artériás nyomáshullám terjedési sebességének csökkenésével a reflektált hullám visszatérési ideje is meghosszabbodik*. Egy abszolút merev, összenyomhatatlan folyadékkal telt, de a periféria felé eláramlást biztosító csőben (a compliance = 0) csak egy nagy nyomáshullám van. Felfogható úgy, hogy a generátor direkt nyomáshullámára latenciaidő nélkül appozicionálódik a visszavert hullám. Megnő a különbség a volumenimpulzus leadása idején és az impulzusszünetben mért nyomás között. (A stiffness fokozódása az izolált szisztolés hypertonia – a nagy pulzusnyomás – sarkított mechanizmus.) A pulzusnyomás (szisztolodiasztolés nyomáskülönbség) a compliance jellemzésének nem a legszofisztikáltabb, de a legegyszerűbb módja. „Compliant” érben szisztolében (a volumenimpulzus leadásakor) a víztornyok megtelnek – csökkentve az intralumináris nyomást és a nyomásgenerátor energiaigényét (a szív szemszögéből „unloading” hatás). Impulzusszünetben (diasztolében) kiürülnek, emelve a nyomást, javítva a bal kamrai coronariatelődést. A compliance mellett a volumenimpulzus térfogata és a csapok nyitottsági állapota is befolyásolja a pulzusnyomást. A volumenimpulzus nagysága emeli a szisztolés – az impulzus leadása idején a – nyomást, a nyitott csapok száma/aránya csökkenti a diasztolés – az impulzusszüneti – nyomást. A reflektált hullám amplitúdója összefügg az aktuális perifériás ellenállással (a csapok nyitottsági



8. ábra.

állapotával, amely meghatározza a nyomáshullám- és volumenimpulzus visszaverődésének és anterográd továbbterjedésének arányát). Minél több az elzárt csap, annál nagyobb a visszaverődő nyomáshullám amplitúdója. A pulzusnyomás csökkentése az antihipertenzív terápiának nem általánosítható jellemzője (2). A CB-k karakterisztikus hatásukat az arteriolákra (rezisztenciaerekre, -csapokra) fejtik ki, de javítják a compliance-t is (3). Naponta értékesített effektus: arteria radialis kanülálásokor a vasospasmus megszüntetésére a verapamil injekció, illetve a szívsebészetben az arteria mammaria interna graft vasoconstrictiójának oldása nifedipinperfúzióval, mindkét ér konduktív „nagy” artéria (4, 5). Lerkandipin esetén is e kedvező hatás igazolt (6). A pulzusnyomás, illetve a cardiovascularis mortalitás és morbiditás korrelációját több vizsgálat is igazolta (7, 8).

A kalciumcsatorna-blokkolók néhány kiemelt csoporttulajdonsága

„Class effect” kedvező a hatásuk idős, különösen szisztolés hipertóniás betegeken, magas stroke-rizikó esetén, asztmás, COPD-s, dohányzó, metabolikus rizikófaktorokkal terhelt betegeken, masszív balkamra-hypertrophiás betegeken (beleértve a diasztolés szívelégtelenséget is), Raynaud-szindrómában (9). A prompt hatású DHP-k tachycardiát, szérumcatecholaminszint-emelkedést váltanak ki. Az első-második generációs DHP-k emelhetik az intraglomerularis nyomást. Fokozhatják a proteinuriát, és vérnyomáscsökkentő hatásuk ellenére hosszú távon kedvezőtlen hatást fejtenek ki a vesefunkcióra (10).

A kalciumcsatorna-blokkolók és a kisvérköri keringés

A CB-k kisvérköri hemodinamikai hatásainak ismerete szemléletformáló jelentőséggel bír. Fiziológiásan a kisvérkör alacsony nyomású rendszer, ahol nem lelhető fel az arteriola mint a legnagyobb nyomásgradienst adó érszakasz. A leírt analógiában egy erdei forráshoz hasonlítható,

amelynek vize egy vascsövön ömlik ki. Szabad átfolyású, szabad kifolyású rendszerről van szó, a cső vastag, csap nincs a rendszeren, a nyomás alacsony (8. ábra).

Ennek ellenére, ha az áramlás megnő a csövön, és/vagy a vízfelfogó kifolyócsövén az eláramlás akadályozott, a vízfelfogó tartály kávéján a víz túlsoroghat – lásd később. A CB-k kisvérköri vasodilatatorok. A pulmonalis hypertonia rutinkezelésében több okból nem alkalmazzuk őket, de speciális helyzet a magassági kisvérköri hypertonia és tüdőoedema. Többnyire hegymászókön jön létre (általában 3000 méter tengerszint feletti magasságban), hypoxia nyomán kialakult pulmonalis vasoconstrictio következtében. Excesszív artériás nyomásemelkedés jellemzi, a microvascularis hidrosztatikus nyomás emelkedése normális bal pitvari nyomás mellett jön létre (11). A pulmonalis kapillárisnyomás 20-25 Hgmm, meghaladja a filtrációs küszöböt. Lényeges, hogy a vasoconstrictio intenzitása inhomogén, s az alveolaris oedema a kifejezettebben hiperperfundált (kisebb mértékű vasoconstrictióval terhelt) régiókban alakul ki (11). A vénás drenázs elégtelen, s ahhoz hozzájárul a hypoxiás *pulmonalis venoconstrictio* is (12). A CB-k (a nifedipinnel van tapasztalat) a prevenció és a terápia vonatkozásában is jelentőséggel bírnak, mind a rescue terápiában, mind pedig hosszabb távon (13, 14). Több szerző is a nifedipint e körkép standard terápiájának nyilvánítja (15, 16). Nem szabad elhallgatni, hogy a nifedipin „helyzeti előnyben van” a többi DHP-vel szemben, mert először e gyógyszer került forgalomba, így a pozitív tapasztalatok is kezdettől hozzá kötődnek. Az alacsony szelektivitási index itt kevésbé veszélyes: a trenírozott hegymászók inotrop funkciója intaktnak tekinthető. Semmi nem utal viszont arra, hogy a második-harmadik generációs DHP-készítmények kevesebb terápiás értéket hordoznának. *A fenti terápiás tapasztalat (is) mindenképpen információt nyújt arra vonatkozóan, hogy a CB-k vascularis támadáspontja lényegesen kiterjedtebb, mint „klasszikus” arteriolás hatás.*

A kalciumcsatorna-blokkolók és a perifériás oedema

A prekapilláris vasodilatatio folytán megnövekedett tömegű véráramot a fiziológias tágasságú, illetve fokozott tónusú posztkapilláris vénás rendszer nem képes továbbítani, a folyamatosan filtrálódó excessz volument az interstitialis kompartmentből a lymphaticus drenázs pedig nem képes eliminálni. Volumen-extravasatióról van szó, nem volumenretencióról (17). Előfordulását széles tartományban jelölik meg: 5-70%-ban. Jellegzetesen az alsó végtagokra, distalisan lokalizált, kétoldali (de pleuralis folyadékgyülem is megjelenhet), meleg, kissé kipirult, ujjbenyomatot tart, s kapillárisdisruptio, vörösvértestek kilépése révén petechiák is megjelenhetnek. Hosszabb távon bőrelszíneződést is okozhat. A boka-láb térfogat (ankle-foot volume – AFV) és a praetibialis subcutan szöveti nyomás (pretibial subcutaneous tissue pressure – PSTP) a CB-k mellékhatásaként észlelt bokaoedema objektív mérésének módjai. Az AFV, Arkhimédész elve alapján, a

vízbe merített láb (lábfej-boka) vízkiszorításával kvantálható: voluméterrel, ml-ben kifejezve. A PSTP mérése punkciót követően vízmanométerrel történik. A két paraméter változása között inverz összefüggést igazoltak, tehát például, ha kevésbé növekszik a subcutan nyomás (lazább a kötőszövet), akkor a végtag volumene kifejezetten nő (18). Az oedema 4. fokozatú klasszifikációja ismert, de szubjektív.

- Differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet cardialis, renalis, hepaticus, illetve perifériás vénás insufficiencia vonatkozásában (beleértve e körképek koegzisztenciáját is).
- Nem igazoltak korrelációt az antihipertenzív hatékonyság és az AFV, illetve a PSTP útján kvantitált oedema között (19).
- „Spontán” regressziója is előfordul.
- Posturalis tényezők fokozhatják a prekapilláris nyomást. Fiziológiásan függőleges testhelyzetben reflektorikusan fokozódik a prekapilláris rezisztencia. (E lokális autoreguláció protektív hatást jelent az alsó végtagi mikrocirkuláció számára a fokozódó artériás hidrosztatikai nyomás ellen.) Ezen vascularis autoregulációt a CB-k kioltják, a gravitáció így tovább fokozza a volumenextravasatiót. Sőt a CB-k – homeosztatis ellenreguláció révén, az angiotenzin-II-szintet emelve – venoconstrictiv hatással tovább aggráválhatják e folyamatot (17).
- Jellegzetes az oedema napszaki hullámzása, reggel, alvás után kevésbé kifejezett, mint a „nap végén”, valószínűleg ebben a testhelyzet változása játszik döntő szerepet.
- A klimatikus viszonyok is hatást gyakorolnak rá, nyár, meleg kedvez kialakulásának.
- Az életkor előrehaladtával az oedemahajlam fokozódik. Oka: a kötőszövet tömege csökken, így annak „barrier-funkciója” is gyengül a folyadék-extravasatióval szemben. Az AFV növekedése kifejezettebbé válik, a PSTP változása viszont mérséklődik, tehát az oedemaképződés szöveti karakterisztikája az életkorral változik (19).
- Társuló vénás elfolyási zavar aszimmetrikussá teheti az oedemát.
- A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) oedemaképződést promotáló hatása is appozicionálódhat a DHP e mellékhatására. (Az NSAID-ok – szemben a DHP-kkel – Na⁺ és vízretenciót okoznak).
- Az oedemaképző hatás dózisfüggő, de nem dózisarányosan.
- A nitrátoknak, mint venodilatátoroknak, teoretikusan lehet kedvező hatása (17), de a gyakorlatban nem tekinthető bevált, rutinterápiának DHP indukálta vizenyő oldására.
- A kompressziós harisnya az alsó végtagi körfogat-növekedés korrekciójának hatékony, de kényelmetlen eszköze.
- A diuretikumok kombinálása a DHP-kkel mérsékelheti az oedemát (nem meggyőzően), és számítani kell az intravascularis volumenkontrakció tekintetében a hatásadicionálódásra.
- A más hatástani csoportba tartozó vasodilatátorok közül a (di)hydralazin, a minoxidil és a diazoxid – nagy dózissal – okozhat perifériás oedemát. A patomechanizmus

az utóbbi esetekben Na⁺- és vízretenció, az oedema fokozatosan alakul ki. Diuretikum adása indokolt. Prompt hatású nifedipinkészítmény viszont akutan fokozza a boka-„lábfej” térfogatot, annak ellenére, hogy szimultán fokozza a Na⁺-exkréciót, tubularis támadásponton (intrinszik natriureticus hatás), sőt polyuriát is publikáltak (20, 21)! A nifedipin a hemoglobinszintet is a szignifikancia határát éppen elérő mértékben emelheti (20), a háttérben inkább a korábban leírt plazmaextravasatio áll. A CB-k diuretikus hatása oly mértékben nem releváns, hogy az a gyakorlatban értékesíthető lenne.

- A CB-k egyes csoportjainak vasodilatator profilja eltér: a DHP-k arteriolaszелеktivitása a legkifejezettebb, nondihidropiridin CB-re történő váltása megszüntetheti az oedemát. Egyes harmadik generációs DHP-k – lerkanidipin, manidipin – posztkapilláris támadásponton is kifejtik vasodilatator hatásukat, e mellékhatás ritkább (22–24).
- Dokumentáltak olyan tapasztalatot, hogy a CB-k este történő adása csökkenti az oedema rizikóját (25, 26), de például az amlodipin farmakokinetikájának ismerete kétségeket ébreszthet az átütő sikert illetően.

A lerkanidipin egyedi sajátosságai

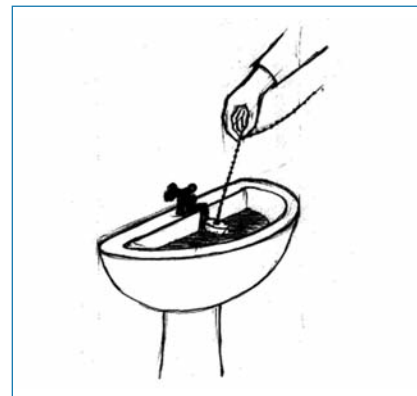
A lerkanidipin harmadik generációs, lipofil DHP, egyedi vasodilatator spektrummal. Kifejezetten kötődik a szérumproteinekhez, kumulálódik az arteriolák sejtmembránjában és kompetitíve gátolja az L-csatornákat. Hosszú receptorfelezési idejének köszönhetően tartós, egyenletes hatású. Perifériás és coronariavasodilatator. A nifedipinnel, nitrendipinnel, amlodipinnel, lacidipinnel, felodipinnel összehasonlítva magasabb a szelektivitási indexe, ezért kisebb a negatív inotrop hatása. Visszautalva a hókotró hasonlatra, kevésbé „lassú jármű”, mint a többi DHP. A vasafferensre és -efferensre egyaránt kiterjedő vasodilatator hatásának szerepe van a renoprotektív hatásában. Antioxidáns effektusa egyrészt vasodilatator tényező (gátolja a NO inaktivációját), másrészt az LDL-oxidációt csökkentve is vazoprotekciót nyújt. Lassan kifejlődő hatása gátolja a DHP-kre jellemző reflex tachycardia kialakulását (27, 28). A compliance-re gyakorolt kedvező hatására utal az a 60 év feletti betegekben lerkanidipinnel végzett három, nyílt vizsgálat is, amelyek a szisztolés és a diasztolés vérnyomás csökkentése mellett a pulzusnyomás csökkentését mutatták e betegpopuláción (29–31). Hatékonysága és kitűnő tolerabilitása kiemeli a DHP-k családjából. A perifériás oedema szignifikánsan ritkább. Erre utal az ELYPSE (27), a COHORT (32), a LAURA (33), a ZAFRA (34) és a TOLERANCE (35) vizsgálatok eredménye és számos klinikai tanulmány. A LEAD vizsgálatban is lerkanidipin adásakor kevesebb oedema jelentkezett, mint nifedipin GITS, illetve felodipinterápia mellett (36). *Fogari és munkatársai* a lerkanidipin és a nifedipin GITS antihipertenzív hatékonyságát és az AFV-, illetve PSTP-méréssel objektívtalt alsó végtagi oedemát hasonlították össze ket-



9. ábra.



10. ábra.



11. ábra.

tős vak randomizált vizsgálatban, az eredmény a korábbi konklúziót megerősítette (19). Egy 125 hypertoniás betegen végzett nyílt vizsgálatban (37) nifedipinnel, nitrendipinnel, amlodipinnel, lacidipinnel, felodipinnel történő kezeléssel lerkanidipinre „átkapcsolva” az oedemaképződés szignifikáns csökkenését észlelték. Egy 8981 hypertoniás betegen családorvosok körében végzett tanulmányban is hasonló tapasztalatot nyertek. Az oedema legalacsonyabb előfordulását akkor figyelték meg, ha a lerkanidipint ACE-gátlóval kombinálták (38). Az ACE-gátlók és az ARB-k posztkapilláris vasodilatator hatása mérsékli a CB-k által okozott perifériás oedemát. Nincs azonban adatunk, hogy melyik CB milyen dózisa által okozott oedemát melyik ACE-gátló, illetve ARB milyen dózisban tudja érdemileg befolyásolni. A lerkanidipinmolekulába az adekvát pre-, illetve posztkapilláris dilatációarány „be van építve”. Hasonló a helyzet a verapamil, illetve a diltiazem esetén is, annak ára viszont a negatív inotrop hatás, amelyet a szervezet nem minden esetben tud „büntetlenül” megfizetni. Annak viszont van realitása, hogy ACE-gátló/ARB kombinációban a CB dózisa, azáltal a szóban forgó mellékhatás is csökkenthető. *A korábban bemutatott modellben a DHP-k ütközésig nyitják a csapot, s az oedema túlszorul a mosdókagylón (9. és 10. ábra).*

A lerkanidipin is kinyitja a vízcsapot, de a lefolyást is javítja – a dugót kihúzza (11. ábra). A két támadásponton kifejtett hatás mértéke harmonizál.

Az ELYPSE studyban nem észlelték kedvezőtlen hatását a glükózanyagcserére (39). Egy 20 hypertoniás betegen végzett tanulmányban a telmizartánnal azonos mértékű inzulinrezisztencia-csökkentő hatását figyelték meg (40).

A kalciumcsatorna-blokkolók és a vese

Az alábbiakban a CB-k vasafferens dilatációjának folyamatait tárgyaljuk, tehát azt, hogy milyen következményekkel jár, ha a vesében „kinyitjuk a vízcsapot”. Számos irodalmi forrás szerint fokozzák a proteinuriát, és a vérnyomáscsökkentő hatásuk ellenére hosszú távon kedvezőtlen hatást fejtenek ki a vesefunkcióra (2). Az első-második generációs DHP-k szelektív vasafferens dilatáló (és következményesen intraglomerularis nyomást fokozó, primer szűrlet ter-

melését elősegítő) hatása számos ellenregulációs mechanizmust indukál, amelyek közül a fontosabbakat megemlítyük:

- A distalis tubulus fokozott Na^+ , Cl^- és volumenterhelése az azonos nefron vasafferensének konstriktója útján a glomerulusfiltrációs rátát csökkenti (GFR): a tubuloglomerularis feed-back mechanizmusban a „long loop”.
- A praeglomerularis interstitiumba történő fokozott filtráció is vasafferens-constrictiót vált ki: „short loop feed-back” (41).
- Az intraglomerularis vascularis falfeszülés fokozódásának hatására a mesangialis sejtek kontrakciója jön létre (myogen autoreguláció, amely a nyitott kapillárisok számát és áramlását szabályozza).
- A nagyobb filtrációs nyomással „átpréselt” vér esetén a peritubularis kapillárisokban a plazma kolloidozmotikus nyomása magasabb lesz, fokozva a Na^+ és víz reabszorpcióját. (Nagyobb nyomással kifacsart szivacs erősebb szívóhatást fejt ki.)

A lerkanidipin diuretikus hatását tehát nem a vasafferensre kiterjesztett vasodilatatio, hanem az autoreguláció veszi el. Ellentmondásnak tűnik, hogy a DHP-k vasafferens dilatáló hatása nem értékesíthető a napi gyakorlatban úgy, mint más, potens diuretikus hatást kifejtő vasafferens dilatátorok esetén. A levozimendant és a teofillint kell e tekintetben megemlíteni. A *perctérfogat emelése* tekintetében ekvipotens dózisban a levozimendant hatékonyabb GFR-növelő (42), mint a dobutamin. A *teofillin* a proximális tubulusban levő adonozin-1-receptorok blokádja a *vízreabszorpciót gátolja* (43). Tehát egyik készítmény sem monokomponensű vasafferens tágításának útján fejt ki diuretikus hatását.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton fejezem ki köszönetem dr. Balczó Mártonnak, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Áramlástan Tanszék adjunktusának a szakmai konzultációért. Így nyílt lehetőségem arra, hogy az áramlásdinamikai mérnöki ismereteket a korábban ismertetett modellbe építsem, és a vizuális analógiához műszaki kontrollt kapjak.

A közlemény megjelenését a Berlin-Chemie/A. Menarini Magyarország Kft. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

- Mackenzie IS, Wilkinson IB, Rockroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;(95)2:67-4.
- Karpanou E, Vysoulis G, Daskalova D, et al. Differential effect of antihypertensive drugs on pulse pressure. *Eur Heart J* 2002;4:208. (Abstract).
- Trenkwalder P. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers: pharmacological pornography or useful intervention? *NDT* 2004;19(1):17-20. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg431>
- Parbhoo RK, Wetz K, Tschampel M, et al. Innovative approach to preparing radial artery cocktails in response to manufacturer shortages of nitroglycerin and verapamil. *Hosp Pharm* 2014;49(7):628-33. <https://doi.org/10.1310/hpj4907-628>
- Guo-Wei H, Taggart DP. Antispastic management in arterial grafts in coronary artery bypass grafting. *Surgery Ann Thorac Surg* 2016;102:659-68. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.03.017>
- Jeong Bae Park, Eun Young Joo, Kyung Po Hong. Correction of arterial stiffness by calcium channel antagonist lercanidipine in patients with nonsevere fibrosis. *Am J Hypertens* 2003;(16)S1:127A. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)00412-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)00412-6)
- Domanski MJ, Mitchell G, Pfeiffer MA, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-83. <https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2677>
- Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17:1065-72. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917080-00004>
- Kékes E, Páll D. Optimális kezelési stratégia ischaemiás szívbetegeggel, perifériás érszűkülettel, diabéteses társult, vagy dohányzó hypertoniás betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(5):202-7.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al., for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011303>
- Bärtsch P, Mairböchl H, Maggiorini M, et al. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *Pulm Circ Hypoxia* 2005;(98)3:1101-10. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01167.2004>
- Younes M, Bshouty Z, Ali J. Longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance with very high pulmonary flow. *J Appl Physiol* 1987;62:344-58. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.1.344>
- Bailey DM, Dehnert C, Luks D, et al. High-altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical-mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability. *J Physiol* 2010;588(23):4837-47. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194704>
- Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *NEJM* 1991;325(18):1284-9. <https://doi.org/10.1056/nejm199110313251805>
- Bärtsch P, Swenson ER, Maggiorini M. Update: High altitude pulmonary edema. *Adv Exp Med Biol* 2001;502:89-106. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3401-0_8
- Oels O, Ritter M, Jenni R, et al. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1989;334(8674):1241-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91851-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91851-5)
- Sica D. A calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? *JCH* 2003;(5)4:291-5.
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *Hum Hypertens* 2007;21:3220-4. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140>
- Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Cur Ther Res* 2000;(61)12:850-62. [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(00\)90012-2](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(00)90012-2)
- Van Hamersveldt HW, Klok HJ, De Jong DJ, et al. Oedema formation with the vasodilators nifedipine and diazoxide: direct local effect or sodium retention? *J Hypertens* 1996;14:1041-5. <https://doi.org/10.1097/00004872-199608000-00016>
- Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical symptoms distress index: a sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. *Arch Intern Med* 1999;159:693-700. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.7.693>
- Lund JP, Stranden E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003;21:1003-10. <https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00026>
- Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932-40. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03000-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03000-5)
- Zanchetti A, Omboni S, La Commare P, et al. Efficacy, tolerability, and impact on quality of life of long-term treatment with manidipine or amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:642-50. <https://doi.org/10.1097/00005344-200110000-00017>
- Neutel JM, Alderman M, Anders RJ, et al. Novel delivery system for verapamil designed to achieve maximal blood pressure control during the early morning. *Am Heart J* 1996;132:1202-6. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(96\)90464-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(96)90464-0)
- Glasser SP, Neutel JM, Gana TJ, et al. Efficacy and safety of once daily graded release diltiazem formulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:51-8. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03153-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03153-9)
- Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study Blood Press 2002;11:95-100. <https://doi.org/10.1080/08037050211265>
- Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(Suppl2):S26-S30. <https://doi.org/10.1097/00005344-199729002-00005>
- Calvo C, Hermida RC, Navarro A. Treatment of elderly hypertensive patients. preliminary results from the zanycal study [abstract]. *Am J Hypertens* 2002;15:110A. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02574-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02574-8)
- Martell N, Lopez-Eady MD, Castro P, et al. Modifications of the pulse pressure in elderly hypertensives treated with lercanidipine. *J Hypertens* 2004;22(Suppl2):S121.
- Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27:73-80.
- Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al., on behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine vs. amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932-40. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03000-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03000-5)
- Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. *Int J Clin Pract* 2006; 60(11):1364-70. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01176.x>
- Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the Zafra study. *Ren Fail* 2005;27:73-80.
- Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of High Doses of Lercanidipine versus High Doses of Other Dihydropyridines in Daily Clinical Practice: The TOLERANCE Study. *Cardiovasc Ther* 2008;26:2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2007.00035.x>
- Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens* 2003;5(4):249-53. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2003.01960.x>
- Borghi C, Prandin MG, Dormi A, et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press* 2003;(Suppl1):14-21. <https://doi.org/10.1080/080380203100000087>
- Mallion JM, Allaert FA, Scart-Gres C, et al. Variations in the frequency of lower limb oedema in patients receiving lercanidipine in adjuvant to their antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2004;22(Suppl2):S269. <https://doi.org/10.1097/00004872-200406002-00947>
- Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:133-9. <https://doi.org/10.1097/00005344-200207000-00016>
- Sarafidis P, Lasaridis A, Hatzistavri L, et al. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int* 2004;18:60-6.
- Rosival L. Hogyan működik a vese? *Természet Világa* 2013;144:511-21.
- Lanemeyr L, Ricksten S-E, Rundqvist B, et al. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients With Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:1-9. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.008455>
- Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of Theophylline on Contrast Material – induced Nephropathy in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Controlled, Randomized, Double-blinded Study. *Radiology* 2002;223(3):772-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2233010609>

Akkreditált továbbképzés

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 10 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet19@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 19HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni. Elfogadási időszak: 2019. május 16.–június 30.

Kulcsár Imre, Kiss István, Szegedi János: *Magyarországi dialízisstatistika. Változó trendek a renalis epidemiológiában*

1. Hogyan alakult a dialíziskezelésbe vont (incidens) új betegek száma Magyarországon 2013 és 2017 között?
 - a) Nem változott.
 - b) Növekedett.
 - c) Csökkent.
2. Hogyan alakult a dialíziskezelések száma Magyarországon 2014 és 2018 között?
 - a) Évente átlagosan 5-7%-kal nőtt.
 - b) Évente átlagosan 2-4%-kal nőtt.
 - c) Évente átlagosan 0,5%-kal nőtt.
3. Mi az egyik oka a dialízisincidenciában látható trendnek?
 - a) Egyre nő a lakosság születéskor várható átlagos élettartama.
 - b) Javult a predialízis betegellátás.
 - c) Egyre nő az elhízottak száma.
4. Hogyan alakult az incidens és prevalens dializált betegek átlagos életkora Magyarországon 2009 óta?
 - a) Csökkent.
 - b) Változatlan.
 - c) Növekedett.

Moser György: *Súlyponti kérdések a lerkanidipinkezelés kapcsán*

5. Melyik kalciumcsatorna-blokkolónak a legmagasabb az érfal/myocardium szelektivitási indexe?
 - a) Amlodipin.
 - b) Felodipin.
 - c) Lerkanidipin.
6. Melyik kalciumcsatorna-blokkoló fejt ki érdemi posztkapilláris vasodilatator hatást?
 - a) Amlodipin és nifedipin.
 - b) Felodipin és nitrendipin.
 - c) Lerkanidipin, verapamil és diltiazem.
7. Melyik állítás nem igaz a kalciumcsatorna-blokkolók által előidézett perifériás oedemára?
 - a) Folyadékredistribúció a fő patomechanizmusa.
 - b) Na⁺- és vízretenció áll a háttérben.
 - c) Típusos esetben szimmetrikus.
8. Melyik állítás igaz a kalciumcsatorna-blokkolók által előidézett perifériás oedemára?
 - a) Testhelyzet befolyásolja.
 - b) Klimatikus viszonyok befolyásolják.
 - c) Mindkettő.

Kékes Ede, Paksy András, Alföldi Sándor: *Szérumhúgysavszint hipertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013., 2015. évi adatai alapján – I. rész*

9. A szérumhúgysavszint az életkor előrehaladásával fokozatosan emelkedik mindkét nemben. A kérdés az, hogy milyen a változás a két nem esetében. Válassza ki a helyes választ!
 - a) A férfiaknál és a nőknél egyforma mértékben folyamatosan nő a húgysavszint, de férfiaknál mindig nagyobb értékeket kapunk.
 - b) A férfiaknál egyenletesen, fokozatosan nő az életkor előrehaladásával, nőknél 65 év felett a húgysavszint megközelíti, majd 75 éves korban túlhaladja a férfiaknál észlelt átlagszintet.
 - c) A férfiaknál egyenletesen növekszik, de 75 év felett a növekedési trend csökken, ugyanakkor nők esetében 65 év felett a húgysavszint megközelíti a férfiak átlagát, de nem éri el.
10. A húgysavszint hogyan függ össze a célvérnyomás elérésével?
 - a) Akik a célvérnyomást elérték, azoknál kisebb a szérumhúgysavszint.
 - b) Akik a célvérnyomást elérték, azoknál nagyobb a húgysavszint.
 - c) A célvérnyomást elérők és el nem érők között a húgysavszintben nincs különbség.
11. Melyik, a hipertóniával együtt jelentkező társbetegségben legmagasabb az átlagos szérumhúgysavszint?
 - a) Krónikus vesebetegség.
 - b) Diabetes mellitus.
 - c) Ischaemiás szívbetegség.