

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar
Hypertonia
Társaság



és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



Számunk tartalmából:

A vérnyomáscélérték-tartományok elérésének vizsgálata telmizartán és amlodipin alkalmazása során

Dialízisszolgáltatás a koronavírus-járvány kapcsán

A cardiovascularis gyógyszerek metabolikus hatásai

Lupus nephritis, 2022

Kiadja:

főbb
mint **30**
éve **LITERATURA ET MEDICA**
ANNO 1990
az orvostudomány
szolgálatában

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

FARKAS KATALIN

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)
DEÁK GYÖRGY (MANET)
NEMCSIK JÁNOS (MHT)
DOLGOS SZILVESZTER (MANET)
REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)
ROSIVALL LÁSZLÓ (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,
Császár Albert, Cseprekál Orsolya, Haris Ágnes, Iványi Béla,
Kárpáti István, Kékes Ede, Koller Ákos, Kovács Tibor,
Kökény Gábor, Kulcsár Imre, Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám,
Mátyus János, Páll Dénes, Rempert Ádám, Szabó András,
Szegedi János, Székács Béla, Tamás Ferenc,
Tislér András, Tory 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,
Krzyzstof Narkiewicz, Pacher Pál, Andrzej Wiećek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA
NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

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
1990-2022

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: Balázs Ádám
Korrektor: dr. Ácsné Tamás Éva

Címlapkép: Gál Csongor

Hirdetésfelvétel: Központi Titkárság
(titkarsag@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

 Magyar Nyomdai munkák:
nyomdaipari termék
NYOMDA- ÉS PAPIIPARI SZÖVETSÉG
Pauker Nyomdaipari Kft.



A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



Kiadványunk megtalálható
az EBSCO adatbázisában.

Tartalomjegyzék/Contents

EREDETI KÖZLEMÉNYEK/ORIGINAL ARTICLES

A vérnyomáscélérték-tartományok elérésének vizsgálata telmizartán és amlodipin fix dóziszú kombinációs készítmény alkalmazása során a háziorvosi gyakorlatban 5

Telmisartan plus amlodipine single-pill combination therapy to achieve blood pressure goal values in hypertensive patients treated by general practitioners – an observational study

Amon Tamás, Baracsi-Botos Viktória, Mészáros Ágota, Járai Zoltán

Dialízisszolgáltatás a koronavírus-járvány kapcsán 13

Dialysis service in coronavirus pandemic

Szegedi János, Horn Péter, Gergely László, Tölgyesi Katalin, Molnár Gergely

Dializált betegek Covid-19-fertőzése Magyarországon 2020-ban 19

Dialyzed patients with Covid-19 infection in Hungary in 2020

Kulcsár Imre

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

A cardiovascularis gyógyszerek metabolikus hatásai 22

Metabolic effects of cardiovascular drugs

Fülöp Tibor

Lupus nephritis, 2022 28

Lupus nephritis, 2022

Czirok Szabina, Dolgos Szilveszter

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

AZ LCP-takrolimusz biztonságossága és hatásossága a vesetranszplantáció fenntartó kezelésében 39

The safety and efficacy of LCP-tacrolimus in maintenance immunosuppressive therapy after kidney transplantation

Cseprekál Orsolya, Keglevich András, Rempert Ádám

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A vércukorcsökkentésen túl. Az SGLT-2-gátlók a vesevédelemben 47

Beyond the blood sugar reduction. SGLT-2 inhibitors in kidney protection

Simonyi Gábor

ESETBEMUTATÁS

SARS-CoV-2 fertőzés során kialakult alsó végtagi akut artériás elzáródás esete. „Örülök, hogy élek...” 51

Virág Éva, Jaczó Zsuzsana, Váradí Tímea, Rapcsányi Andrea, Szabó Ildikó, Radeleczi Sándor, Gasparics Roland, Simonyi Gábor, Baranyai Árpád, Skribek Levente, Nagyszegi Dóra, Farkas Katalin, Kolossváry Endre

Referátumok 11, 45

Akkreditált továbbképzés 56

Kedves Olvasó!

Ez évi első számunkban *Ámon Tamás* és munkatársai eredeti közleményükben a többcentrumos, prospektív TELLME vizsgálatban a szakmai irányelveknek megfelelő vérnyomáscélérték-tartományt elérők arányát vizsgálták telmizartán és amlodipin fix kombinációs terápia indítását követő 12 hetes kezelési periódus végén házi-orvosi praxisban kezelt több mint 700 beteg körében. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy megfelelő fix kombinációra történő váltással hatékonyan lehet növelni a céltartományt elérő betegek számát, ugyanakkor a kezelőorvosok nem kellő mértékben aknázták ki a dózisemelés lehetőségét annak érdekében, hogy az új irányelvek szerinti szigorúbb céltartományokat elérjék.

Szegedi János és munkatársai a B.Braun Avitum dialízishálózat járványügyi tapasztalatait osztják meg az olvasóval.

Kulcsár Imre összefoglaló közleményében az MNT Dialízis Regiszterének adatai alapján dolgozza fel a dializált betegek 2020. évi Covid-19-fertőzési adatait Magyarországon. A vakcinák megjelenése előtti időszakban hazánkban a fertőzött dializált betegek mortalitása 31% volt, ami szignifikánsan meghaladta a nemzetközi adatokat. A szerző javaslatokat fogalmaz meg az ellátás biztonságosságának javítása érdekében.

Fülöp Tibor nagyívű összefoglaló közleményben ismerteti a cardiovascularis gyógyszerek metabolikus hatásait.

Czirok Szabina és *Dolgos Szilveszter* összegzik a lupus nephritis patogenezisének jobb megismerésével megszületett újabb célzott terápiás lehetőségeket.

A klinikai munka aktuális kérdései rovatunkban *Cseprekál Orsolya* és munkatársai a vesetranszplantáció rejekciójában új lehetőséget jelentő, innovatív formulációjú takrolimuskészítményt ismertetnek.

Házi-orvos-továbbképző rovatunkban *Simonyi Gábor* az SGLT-2 gátlók diabetes jelenlététől vagy a kiindulási GFR-értéktől független vesevédő hatásait mutatja be.

Legújabb lapszámunk bemutatását *Virág Éva* és munkatársainak tanulságos esettanulmányával zárjuk, amelyben egy jobb sorsra érdemes fiatalember kálváriáját ismerhetjük meg a Covid-19 kapcsán.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

EREDETI KÖZLEMÉNY

A vérnyomáscélérték-tartományok elérésének vizsgálata telmizartán és amlodipin fix dózisú kombinációs készítmény alkalmazása során a háziiorvosi gyakorlatban

ÁMON Tamás¹, BARACSI-BOTOS Viktória¹, MÉSZÁROS Ágota², JÁRAI Zoltán¹

¹Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest

²KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft., Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Előzmények: A hypertonia ellátásáról szóló aktuális európai és hazai irányelvek egyszerű és jól alkalmazható kezelési stratégiát javasolnak a kezelés hatékonyságának növelése érdekében. Ennek fontos eleme a kezdő lépésként alkalmazott RAS-blokkoló és kalciumantagonista vagy diuretikum fix dózisú, egytablettás kombináció alkalmazása.

Elsődleges célkitűzés: A 2018-as ESC/ESH, az artériás hypertonia kezelésére vonatkozó szakmai irányelveknek megfelelő vérnyomáscélérték-tartományt elérők arányának meghatározása a telmizartán és amlodipin fix kombinációs terápia indítását követő 12 hetes kezelési periódus végén, a rendelőben mért vérnyomásértékek alapján, háziiorvosi praxisban kezelt betegek körében.

Betegek és módszerek: A többcentrumos, beavatkozással nem járó, prospektív adatgyűjtés során 63 háziorvos 729 beteget vont be a vizsgálatba. 717 beteg részesült a vizsgálati készítménnyel kezelésben (intention-to-treat [ITT] populáció) és 690 beteg esetében volt az elsődleges vizsgálati végpont meghatározható (per protocol [PP] populáció). A vizsgálat során két vizit volt, vérnyomásmérésre minden beteg esetében a beválasztáskor, illetve a második, egyben záró vizit alkalmával került sor.

Eredmények: Az ITT-populációt 357 férfi és 360 nő alkotta, átlagéletkoruk 62±12 év volt, a betegek több mint 55%-a 65 évesnél fiatalabb volt. A rendelői vérnyomás átlaga az első viziten 150±17/88±10 Hgmm volt, míg a második vizitre (12. hét) a vérnyomásértékek 130±8,1/78±6,1 Hgmm-re csökkentek (p <0,05, minden esetben). A pulzusszámértékek is csökkenést mutattak a kezelés során (80±9,8/min értékről 75±6,3/min értékre). A 2018-as irányelvek szerinti optimális szisztolés célértéket az első viziten a betegek 10,1%-a, míg a második viziten a betegek 51,6%-a érte el. Az optimális diasztolés célértéket elérők aránya az első vizit alkalmával 15,8%-nak, míg a második viziten 54,1%-nak bizonyult. Az első viziten mindössze a betegek 5,5%-a érte el egyidejűleg az irányelvek szerinti szisztolés és diasztolés célvérnyomást. Ezzel szemben a második viziten a betegek 33%-a érte el egyidejűleg a számára kitűzött irányelvek szerinti optimális szisztolés és diasztolés célvérnyomásértékeket. Szintén nőtt a vizsgálat során azok aránya, akik a jelenlegi ESC/ESH irányelvek szerinti elsődleges célvérnyomásértéket (<140/90 Hgmm) érték el. Kiinduláskor a betegek 19,2%-ának volt a vérnyomása 140/90 Hgmm alatt, ami a vizsgálat végére 87,1%-ra emelkedett. A betegek jól tolerálták a telmizartán/amlodipin fix kombinációt, 95%-uk a vizsgálat befejezését követően is tovább szedte a készítményt.

Konklúzió: Ez a való életet tükröző vizsgálat is azt bizonyítja, hogy az irányelvek szerint alkalmazott fix kombinációs telmizartán/amlodipin kezeléssel a betegek jelentős hányadánál már 12 hetes kezelés során el lehet érni a célvérnyomást, de a betegek többségénél további dózisémelés vagy kombinációs kiegészítés szükséges a megfelelő vérnyomáskontroll elérése érdekében.

Kulcsszavak: hypertonia, fix dózisú kombináció, vérnyomás-céltartomány

Telmizartan plus amlodipine single-pill combination therapy to achieve blood pressure goal values in hypertensive patients treated by general practitioners – an observational study

Ámon T, Baracsi-Botos V, Mészáros Á, Járai Z.

Summary

Background: Current European guidelines on the management of hypertension suggests a simple and easily applicable therapeutic strategy to increase effectiveness. Important component of this strategy is the application of single-pill combination (SPC) of RAS inhibitor in combination with calcium antagonists or diuretics as a first step.

Levelező szerző:

Dr. Járai Zoltán,
Dél-budai Centrumkórház
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Kardiológiai Profil;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: kardiologia@szentimrekorhaz.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.001>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):5-11.

Primary objective: To assess the percentage of patients reached goal blood pressure ranges after 12 weeks of fix dose combination therapy with telmisartan plus amlodipine according to office blood pressure measurements in hypertensive patients treated by general practitioners (GPs).

Patients and methods: After informed consent, 729 patients of 63 GP's office participated in this multicentre, non-interventional, prospective data collection study. The intention-to-treat (ITT) population was 717, and primary endpoint was analysed in 690 patients (per protocol [PP] population). There were two visits during the study. Blood pressure was measured in all patients at the time of the enrollment and at the second and final visit.

Results: The average age of the patients was 62 ± 12 years, 55% of the patients were younger than 65 years, 357 patients (49.8%) of the population was male. The average office blood pressure at baseline was $150 \pm 17 / 88 \pm 10$ mmHg, and decreased to $130 \pm 8.1 / 78 \pm 6.1$ mmHg at 12 week ($p < 0.05$). Pulse rate has decreased as well (from 80 ± 9.8 /min to 75 ± 6.3 /min). At baseline 10.1% of the patients were at optimal systolic blood pressure goal, 15.8% at optimal diastolic blood pressure goal and only 5.5% simultaneously at systolic and diastolic goal. By the end of the observational period the percentage of patients reached optimal BP goal values increased to 51.6%, 54.1% and 33.0%, respectively (systolic, diastolic, systolic and diastolic). Also the proportion of those who achieved primary target BP below 140/90 mmHg was higher. At baseline 19.2% of patients had BP below 140/90 mmHg, which increased to 87.1% by the end of the study. Patients tolerated SPC telmisartan/amlodipine well, 95% of the patients continued to receive prescribed medication after study conclusion.

Conclusion: These real world data shows that the introduction of a fix dose combination therapy after free combination therapy increases the success rate of treatment during a relative short period, however many of the patients would still need higher doses or additional therapy after 3 months in order to achieve the optimal BP target levels.

Keywords: hypertension, fix dose combination, blood pressure goal values

Bevezetés

A hypertonia populációs szinten a legjelentősebb cardiovascularis kockázati tényező. Prevalenciája az elmúlt 30 évben megduplázódott, a hypertóniások száma földünkön meghaladja az 1,2 milliárd főt és a magasvérnyomás-betegség globálisan évente több mint 10 millió ember életét követeli (1, 2). Hazánk különösképpen érintett hypertonia szempontjából, ugyanis Magyarország a nagy hypertoniaprevalenciájú országok közé tartozik: rendelői vérnyomásmérések alapján a hypertonia prevalenciája a felnőttkorú népesség 30-35%-át érinti, és ez a szám az életkor előrehaladásával folyamatosan növekszik (3). Európai uniós összehasonlításban hazánk cardiovascularis halálzási mutatói változatlanul rosszak. 2015-ben Magyarország az ischaemiás szívbetegség okozta mortalitásban a négy legrosszabb ország között (Litvániával, Lettországgal és Szlovákiával), a stroke okozta halálzás tekintetében pedig a legrosszabb 25%-ban szerepelt az Európai Unió országai között (4).

Ezek az adatok hangsúlyt adnak annak a megfigyelésnek, hogy a hypertonia hatékony kezelése, azaz a megfelelő vérnyomáskontroll a cardiovascularis kockázat jelentős csökkenését eredményezi. 5 Hgmm szisztolés vérnyomáscsökkenés ugyanis körülbelül 10%-kal csökkenti bármely major cardiovascularis esemény kockázatát, függetlenül attól, hogy primer vagy szekunder prevenció kezeléséért kerül alkalmazásra a vérnyomáscsökkentő kezelés (5). Emiatt a hypertonia korai felismerése és megfelelő kezelése kiemelkedően fontos a betegek életkilátásainak javítása szempontjából (6).

Nem véletlen, hogy a nemzetközi és hazai irányelvek a hypertóniabetegség felismerésének (awareness) és hatékony keze-

lésének fontosságát hangsúlyozzák (7–10). A hatékony kezelés érdekében ezen irányelvek az egytablettás fix kombinációs kezelési formát preferálják nemcsak hatékonysági megfontolásból, hanem a kezelési adherencia növelése érdekében is.

A kezelésben vitathatatlanul alapvető szerepük van a házi-orvosoknak, hiszen a hypertóniás betegek döntő többsége a családorvosi praxisokban kerül ellátásra.

A fentiekben részletezettek miatt tűztük ki célul annak vizsgálatát, hogy a házi-orvosi gyakorlatban milyen sikerrel lehet alkalmazni egy modern, kettős kombinációjú (telmisartán és amlodipin) hatóanyagot tartalmazó készítményt (TELLME klinikai vizsgálat).

A vizsgálat elsődleges célja a 2018-as ESC/ESH, az artériás hypertonia kezelésére vonatkozó szakmai irányelveknek megfelelő vérnyomáscélérték-tartományt elérők arányának meghatározása a telmisartán és amlodipin fix kombináció (Tamloset®) terápia indítását követő 12 hetes kezelési periódus végén, a rendelőben mért vérnyomásértékek alapján, házi-orvosi praxisban kezelt betegek körében.

A vizsgálat másodlagos céljai a következők voltak:

1. Betegjellemzők meghatározása.
2. Adatgyűjtés az artériás hypertonia diagnosztikai módszereiről, amelyeket a házi-orvosok napi rutinjukban alkalmaznak.
3. A kezeléssel összefüggő paraméterek vizsgálata:
 - 12 hetes kezelés során a 140/90 Hgmm-es célértéket elérők aránya.
 - A vérnyomásértékek változása a kezelés során.
 - A terápiás változtatások követése.
4. Alcsoportelemzés/ABPM – a vizsgálati eredmények elemzése, akiknél a rutinellátás során ABPM-et végeztek.

5. Terápiahűség vizsgálata: 12 hét után a fix kombinációs készítményt szedő betegek arányának meghatározása.
 6. Biztonságosság vizsgálata – a nemkívánatos események/mellékhatások előfordulási gyakoriságának értékelése.
- Jelen publikációban az elsődleges végponttal, illetve biztonsági végpontokkal kapcsolatos eredményeket közöljük.

Betegek és módszerek

A TELLME vizsgálat egy nyílt, prospektív, multicentrikus, beavatkozással nem járó, megfigyeléses vizsgálat volt, amely 2020 februárjában indult, viszont a Covid-pandémia első hulláma miatt 2020. március végétől az új betegek bevonását a járvány enyhüléséig szüneteltették, majd a betegbeválasztási periódust a helyzet alakulásának megfelelően szeptemberig kitolták. A vizsgálat 2020. december 27-én zárult le. A betegadatokat két alkalommal, a betegek beválasztásakor, majd körülbelül 12 hét elteltével elektronikus adatlapon (eCRF) gyűjtötték.

A vizsgálatba olyan primer hypertóniában szenvedő betegek kerültek bevonásra, akik a vizsgálatról és az adatok kezeléséről megfelelő, széles körű tájékoztatást kaptak, és a beleegyező nyilatkozatot aláírták, a 18. életévüket betöltötték, illetve akiket a vizsgálat kezdetét megelőzően egyidejűleg telmizartán és amlodipin hatóanyag-tartalmú (monokomponensű) készítményekkel kezeltek, és házi orvosuk megítélése szerint vérnyomásuk kontrollált volt, és akiknek kezelőorvosuk a vizsgálatról függetlenül, az alkalmazási előírásban szereplőknek megfelelően telmizartán/amlodipin fix dózisú kombinációs készítményt (Tamloset®, KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft., telmizartán/amlodipin 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg vagy 80/10 mg) javasolt.

A kizárási feltételek közé tartozott bármely, a fix dózisú kombinációs készítmény alkalmazási előiratában szereplő ellenjavallat (a hatóanyagokkal vagy a segédanyagokkal szembeni túlérzékenység, terhesség fennállása vagy tervezése, az epeutak obstruktív betegségei, súlyos májműködési zavar, súlyos hypotonia, sokkos állapotok, a bal karma kiáramlási pályájának szűkülete, myocardialis infarctus után kialakult hemodinamikailag instabil szívelégtelenség, diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél egyidejű aliszkiréntartalmú készítmények alkalmazása).

A vizsgálat során vérnyomásmérésre minden beteg esetében a beválasztásakor, illetve a második, egyben záró vizit alkalomával került sor. Emellett a vizsgálat során adatokat gyűjtöttek a telmizartán+amlodipin készítményre beállított betegek jellemzőiről (demográfiai adatok, előzetes cardiovascularis események, társult betegségek, cardiovascularis kockázat, korábban szedett, illetve egyidejűleg beállított vérnyomáscsökkentő kezelések). Vizsgálták, hogy a házi orvosok milyen eszközöket használnak rutinszerűen a hypertonia diagnosztikájában (a rendelőben mért vérnyomás mellett vérnyomásnapló, ambuláns vérnyomás-monitorozás, boka-kar index meghatározás). Elemezték a kezeléssel összefüggő különböző vérnyomás-paramétereket és a jelentett nemkívánatos események alapján értékelték a vizsgált készítmény biztonságosságát.

A TELLME vizsgálatba 63 házi orvos összesen 729 beteget vont be (úgynevezett safety populáció). 717 beteg részesült a vizsgált készítménnyel történő kezelésben (intention-to-treat [ITT] populáció), míg összesen 690 beteg esetében lehetett meghatározni az elsődleges végpontot (per protocol [PP] po-

puláció). A statisztikai értékelés alapvetően az ITT-populáción történt, kivéve az elsődleges végpontot, amelynek értékelése a PP-populáción valósult meg. A biztonságossági eredmények a safety populáció adatainak felhasználásával kerültek meghatározásra.

A vizsgálatba bevont 729 betegből három beteg a vizsgáló döntése alapján, négy beteg valamely bevonási vagy kizárási feltétel megsértése miatt került kizárára az ITT- és PP-populációból. A PP-populációból 16 beteg az életkorra, hat beteg a krónikus vesebetegség státuszára vonatkozó adatok hiánya miatt, 40 beteg pedig az első vagy második viziten hiányzó vérnyomásadat miatt került kizárára.

A TELLME vizsgálat lefolytatását és az adatgyűjtést az ETT TUKÉB IV/87-1/2020/EKU számú szakhatósági állásfoglalása alapján az OGYÉI /69663-6/2019 számon engedélyezte.

Eredmények

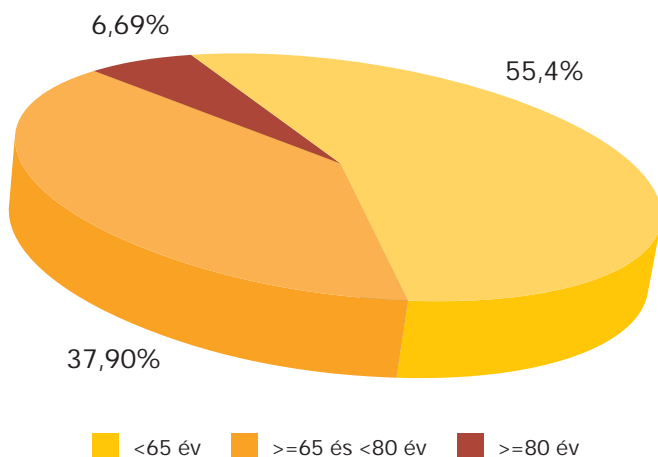
Az ITT-populációt 357 férfi (49,8%) és 360 nő (50,2%) alkotta. A vizsgálatban részt vevő betegek életkora 62 ± 12 év volt, a betegek több mint 55%-a 65 évesnél fiatalabb volt (1. ábra). A vizsgálatban az életkor növekedésével párhuzamosan követhető volt a nők arányának növekedése (65 év alatt 41,6%, míg a 79 év felettek között 70,8%). A beválasztott betegek alapadatait az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek alapadatai

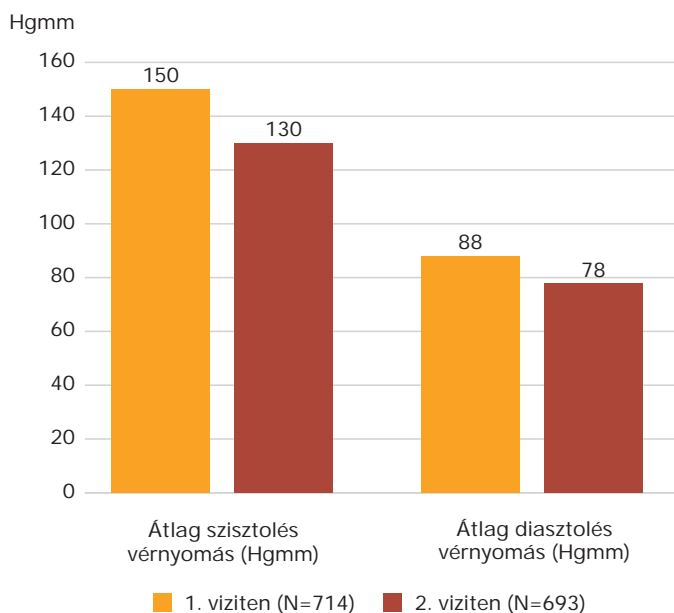
	Összes (N=717)
Nem	
Férfi	357 (49,8%)
Nő	360 (50,2%)
Életkor (év)	
Átlag (szórás)	62 (± 12)
Medián [minimum, maximum]	63 [22; 96]
Testtömeg (kg)	
Átlag (szórás)	82 (± 15)
Medián [minimum, maximum]	80 [45; 150]
Dohányzás	
Igen	158 (22,0%)
Nem	559 (78,0%)

A rendelői vérnyomás átlaga az első viziten $150 \pm 17/88 \pm 10$ Hgmm volt, míg a második vizitre (12. hét) a vérnyomásértékek $130 \pm 8,1/78 \pm 6,1$ Hgmm-re csökkentek ($p < 0,05$, minden esetben) (2. ábra). A pulzusszámértékek is csökkenést mutattak a kezelés során ($80 \pm 9,8/\text{min}$ értékről $75 \pm 6,3/\text{min}$ értékre).

1. ábra. A betegek korcsoportok szerinti megoszlása az első vizit alkalmával



2. ábra. A rendelői szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek alakulása



Az első viziten mindössze a betegek 5,5%-a érte el egyidejűleg az irányelvek szerinti szisztolés és diasztolés optimális célvérnyomást. Ezzel szemben a második viziten a betegek 33%-a érte el az optimális kitűzött célt (3. ábra). Mindkét esetben legnagyobb arányban a 80/5 mg-os hatáserősségű készítménnyel sikerült elérni ezt az eredményt.

Az irányelvek szerinti optimális szisztolés célértéket az első viziten a betegek 10,1%-a, míg a második viziten a betegek 51,6%-a érte el. Az irányelvek szerinti optimális diasztolés célértéket elérők aránya az első vizit alkalmával 15,8%-nak, míg a második viziten 54,1%-nak bizonyult (4. ábra).

Szintén nőtt a vizsgálat során azok aránya, akik a jelenlegi ESC/ESH irányelvek szerinti elsődleges cél-BP-értéket (<140/90 Hgmm) érték el. Kiinduláskor a betegek 19,2%-ának volt a vérnyomása 140/90 Hgmm alatt, ami a vizsgálat végére 87,1%-ra emelkedett.

A vizsgált betegek kevesebb mint fele (42,6%), összesen 303 beteg esetében a háziorvos javaslatára a betegek otthoni vérnyomásnaplót vezettek. Az otthoni vérnyomás-monitorozás alapján az otthoni átlag szisztolés vérnyomás a vizsgálat során a kiindulási 140 ± 13 Hgmm-ről $130 \pm 6,5$ Hgmm-re, a diasztolés vérnyomás $83 \pm 8,1$ Hgmm-ről $76 \pm 5,4$ Hgmm-re csökkent ($p < 0,05$, minden esetben) (5. ábra).

A 12 hét alatt a különböző hatáserősség-összetételű készítmények alkalmazási aránya csak kismértékben változott, dózismódosításra csak 22 esetben (a betegek 3%-ánál) került sor.

A betegek jól tolerálták a telmizartán/amlodipin fix kombinációt, 95%-uk a vizsgálat befejezését követően is tovább szedte a készítményt.

A vizsgálatban összesen 14 betegnél 16 nemkívánatos eseményt jelentettek. Súlyos nemkívánatos esemény a vizsgálat során nem lépett fel. A kilenc eset közül, amely során a terápia megszakításáról számoltak be, három esetben jelezték, hogy arra mellékhatás fellépése miatt került sor. A nemkívánatos események a vizsgáló megítélése szerint három esetben nem függték össze a kezeléssel, míg hét esetben az összefüggést lehetségesnek, négy esetben valószínűnek tartották, egy esetben pedig azt a kezeléssel összefüggőnek ítélték. A nemkívánatos események intenzitása többnyire enyhe (13 eset) volt, mindössze három alkalommal ítélték azt közepes mértékűnek. A leggyakoribb mellékhatás a boka-, illetve lábszárodema volt (öt eset), hárman számoltak be szédülésről, és két beteg esetében a vizsgálat alatt derült fény a beteg cukorbetegségére (2. táblázat).

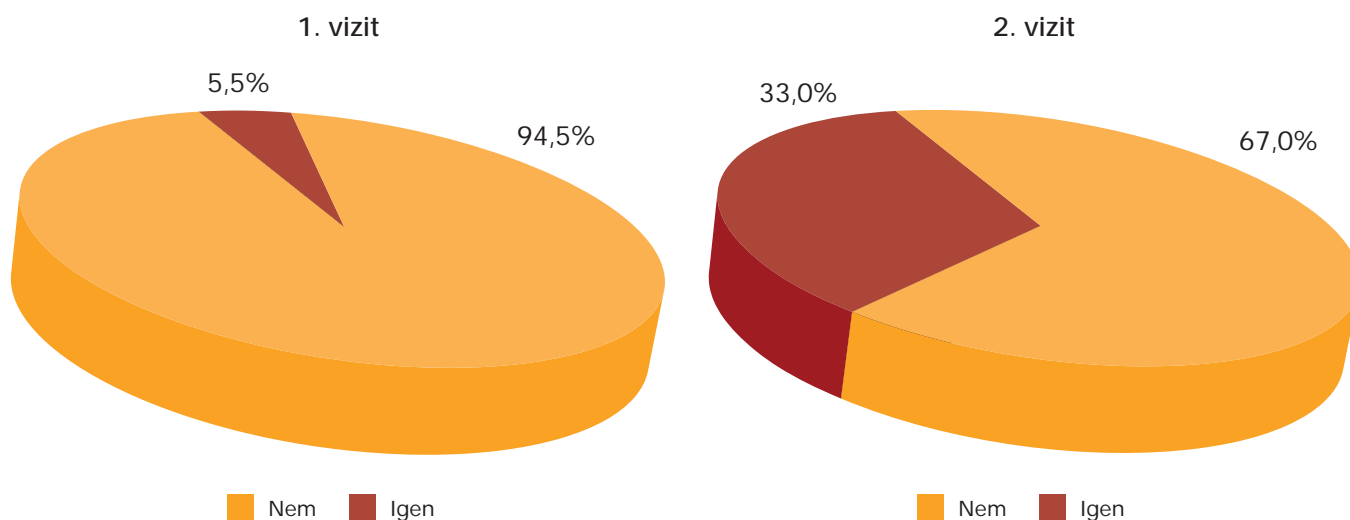
Megbeszélés

Ma már evidencia, hogy a hypertóniás betegek döntő többségénél csak két vagy három különböző hatóanyag kombinációjával lehet a megfelelő vérnyomáscélértéket elérni. Az is ismert, hogy minél több gyógyszert adunk a betegeinknek, annál rosszabb a betegegyüttműködés, annál inkább hajlamosak azok egy részét vagy egészét elhagyni (11). Emiatt a vérnyomásbetegség kezelésére vonatkozó nemzetközi és hazai irányelvek előnyben részesítik a hatásmechanizmusukban különböző, de farmakokinetikai tulajdonságaik alapján egymáshoz jól illeszkedő hatóanyagok egy tablettában történő alkalmazását (7–10). Ezen javaslat három fontos szempontot is figyelembe vesz: 1. az egyénre szabott terápiai céltartomány minél gyorsabb elérését, 2. a teljes szív- és érrendszeri kockázat minél korábbi és minél jelentősebb mérséklését, 3. végül pedig a beteg-együttműködés és a gyógyszerhűség javítása érdekében a betegek által szedett gyógyszer-tabletták számának a csökkentését.

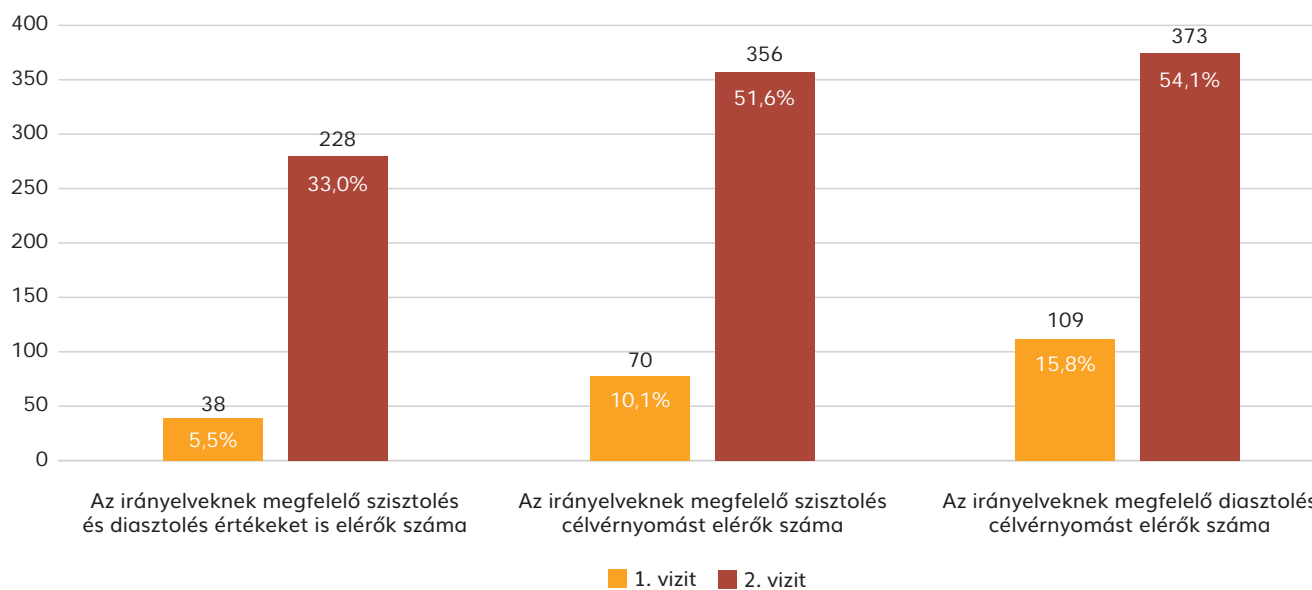
Ez hazánkban különösképpen azért jelentős kérdés népegészségügyi szempontból, mert statisztikai adatok szerint hazánkban a diagnosztizált hypertóniás betegek száma az 1999-es 2,5 millióról 2015-re 3,5 millió főre növekedett (12). Ez pedig azt jelenti, hogy a hypertonia Magyarországon a leggyakoribb egészségügyi ellátást igénylő kockázati tényező, illetve betegség.

A 2018. évi irányelvek ráadásul szigorították a vérnyomáskezelési célértékeken: így a 65 évnél fiatalabb felnőttek esetében 120–129 Hgmm közötti, a 65 évnél idősebb betegek esetében pedig a 130–139 Hgmm közötti szisztolés célérték, diasztolés vérnyomás esetében pedig mindenkinek a 70–79 Hgmm közötti tartomány elérése javasolt (8, 9). Ezen vérnyomáskezelési

3. ábra. Az irányelvek szerinti vérnyomáscélértéket elérők aránya az első vizit alkalmával (beválasztáskor), majd a második vizit alkalmával (12 hét elteltével)



4. ábra. Az irányelveknek megfelelő célértékek elérése az első és a második vizit alkalmával

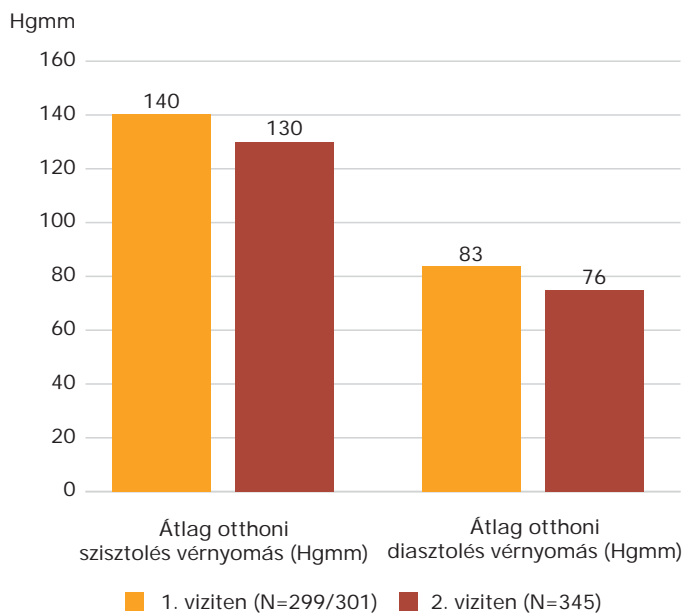


célértékek elérési aránya természetesen jóval alacsonyabb: egy vizsgálatban két olasz és egy spanyol hipertonia kiválósági központban végzett felmérés szerint az elérési arány korcsoportok függvényében 13,1–29,1% között mozog (13), hazánkban – átfogó vizsgálat híján egyelőre csak becsült érték adható meg – körülbelül 20%-ra tehető.

Vizsgálatunkban a kiindulási, már kezelt vérnyomásértékek döntő többsége a céltartomány felett volt és a 12 hetes kezeléssel a betegek harmadánál sikerült elérni a céltartományt. Ezek az adatok két fontos következtetésre adnak lehetőséget. Egyrészt önmagában a kettős fix kombináció sok beteg esetében nem biztosítja a megfelelő célértéket, másrészt a napi gyakorlatban elmarad a szoros ellenőrzés és ezzel együtt a gyógyszeres dózismódosítás az esetek nagy részében.

A telmizartán/amlodipin kettős kombinációval elért átlagos rendelői vérnyomáscsökkenés (20/10 Hgmm) összevethető más kettős kombinációk hatékonyságával. Így például *Destro* és munkatársai az EX-EFFeCTS randomizált klinikai vizsgálat post hoc analizisében II. fokozatú hipertóniások esetében az amlodipin/HCT kettős kombinációt szedők csoportjában nyolchetes kezelés során 24,3/8,3 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést detektáltak (14). Ebből adódóan a kiindulási vérnyomásértékek ismeretében a betegek többségénél megjósolható, hogy kettős vagy hármas kombinációra lesz szükség. Abban az esetben, ha a kiindulási vérnyomástartomány II. vagy III. fokozatú hipertóniatartományba esik, különösen, ha a beteg cardiovascularis kockázata nagy vagy nagyon nagy, szükséges az érlyes kiindulási kezelés és a szoros kontroll annak érdekében,

5. ábra. A szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek alakulása a vérnyománapló alapján (HBPM)



2. táblázat. Nemkívánatos események száma (13/717)

	Összes	Súlyos	Nem súlyos
Bokaoedema	5	0	5
Szédülés	3	0	3
Arckipirulás	1	0	1
Remegés	1	0	1
Tachycardia	1	0	1
Újonnan felfedezett DM	2	0	2
Mellékhatásoktól való félelem/feltételezett mellékhatás/gyógyszerelhagyás	3	0	3

hogy a célértéket három, maximum hat hónap alatt el lehet érni (15). Ebből a szempontból (is) fontos adatnak tűnik, hogy ebben a való életben végzett vizsgálatban a gondozott betegeknek csak kevesebb mint fele végzett otthoni vérnyomás-monitorozást, pedig különösképpen a gyógyszerbeállítási időszakban ez jelentősen segíti a célvérnyomás-elérés mihamarabbi bekövetkeztét, hiszen terápiás módosításra, dóziszemelésre vagy terápiakiegészítésre az otthon mért adatok alapján is sor kerülhet. Az alkalmazott kezelés tolerabilitása kitűnő volt, a mellékhatások száma elenyészőnek mutatkozott és csaknem minden beteg a kezelésen maradt a vizsgálatot követően is.

Összefoglalás

A TELME vizsgálat a napi életből vett adatokat szolgáltatott a hazai hypertoniás betegek ellátásáról. Felhívta a figyelmet arra, hogy az irányelvek javasolta stratégiával (fix kombináció-

ra történő váltás) lehet növelni a céltartományt elérő betegek számát, a fix kombinációs telmizartán/amlodipin készítmény hatékonyan és jól tolerálható módon csökkentette a vérnyomást, és megfelelő adherenciát is biztosított. Ugyanakkor arra is felhívta a figyelmet, hogy a terápiekezdést követően a kontroll „szorossága” a napi életben elmarad a kívánalomtól, a dózismódosítások száma alacsony volt, a különböző hatáserőségek alkalmazásának aránya csak kismértékben változott, azaz a kezelőorvosok nem kellő mértékben aknázták ki a különböző kombinációs lehetőségeket.

A vizsgálat korlátjának tekinthető annak obszervációs jellege (nem történt randomizáció), a rövid utánkövetési időszak (12 hét).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet nyilvánítanak az eredmények feldolgozásában végzett munkájáért a Planiméter Kft. munkatársainak, a kutatás lebonyolításában részt vevő MedAdherence Kft.-nek, a vizsgálatban részt vevő összes betegnek, a vizsgálat során adatokat gyűjtő asszisztens kollégáknak, valamint az adatokat rendelkezésünkre bocsátó házi orvos kollégáknak: *Ambrus Anikó, Antal-Varga Dóra, Baglé Magdolna, Bálint Orsolya, Bauer Kálmán, Bíró József, Bódy Péter, Czibalmos Anikó, Csernyánszki Matild, Csomós Katalin, Csordás Ildikó, Dancsó Jenő, Dányi Ilona, Dénes Gábor, Farkas Zoltán, Fehér Adrienn, Fekete Ildikó, Földváry István, Góbor Anikó, Hamvas Imre, Huszár Erika, Jakab Lajos, Janus Ágota, Kemecei Miklós, Kovács Rita, Lente Péter, Madai Ildikó, Magyar Hajnalka, Márkus Zsuzsanna, Márton Rozália, Megyesi Edina, Mike Judit, Molnár Tímea, Musbeh Yousef, Nagy Erika, Nagy Géza, Nagy Mária, Orbán Dalma, Ottmár Piroška, Papp Albert, Péntek Zsuzsanna, Poncsák Csaba, Recse Andrea, Sáska Magdolna, Serfőző Katalin, Simon Judit, Soós István, Strédáné Nagy Andrea, Sulyok Boróka, Szabó Mariana, Szabó J. Attila, Szél Szilvia, Szemerédi László, Tomasovszki Tamás, Vallus Krisztina, Vántus Gergely, Varga Ágnes, Varga Dániel, Várkonyi Katalin, Verasztó Ildikó.*

A vizsgálatot a KRKA Magyarország Kft. szponzorálta.

Irodalom

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398(10304):957-80. Epub 2021 Aug 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224-60. PubMed PMID: 23245609. PubMed Central PMCID: PMC4156511. Epub 2012/12/19. eng.
3. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*, 2020;41;12-85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>
4. OECD, Union E. Health at a Glance: Europe 2018. State of Health in the EU Cycle. 2018.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;397(10285):1625-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0)
6. Nemcsik J, Páll D, Járai Z. A hypertonia jelentősége a cardiovascularis halálozás megelőzésében. *Lege Artis Medicinae* 2021;31(3-4):129-32.

7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. PubMed PMID: 29133356. Epub 2017/11/15. eng.
8. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
9. Farsang Cs, Járó Z (szerk.). Az MHT 2018. évi irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):S1-S36.
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57. PubMed PMID: 32370572. Epub 2020/05/07. eng. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
11. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension* 2017;69(6):1113-20. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729>
12. Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2015. Központi Statisztikai Hivatal. 2016. Hungarian.
13. Tocci G, Presta V, Ferri C, et al. Blood Pressure Targets Achievement According to 2018 ESC/ESH Guidelines in Three European Excellence Centers for Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(1):51-9. Epub 2020 Jan 8. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00359-0>
14. Destro M, Crikelair N, Yen J, et al. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6:821-7. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S11522>
15. Camafort M, Redon J, Pyum WB, Coca A. Intensive blood pressure lowering: a practical review. *Clinical Hypertension* 2020;26:21. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00153-z>

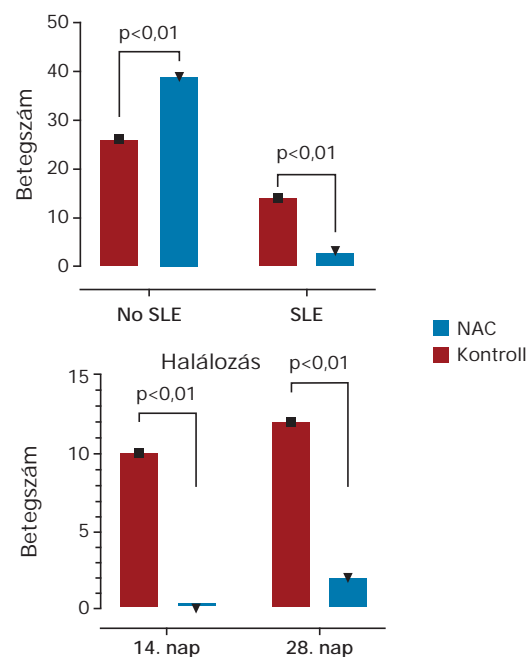
REFERÁTUM

Covid-19. Régi gyógyszer – új alkalmazás?

Az N-acetil-ciszteint (NAC) már régóta alkalmazzák légúti fertőzések nyákdoldójaként. (Hazánkban is kapható.) A NAC egy tioltartalmú szabadgyök-fogó és a glutation prekursora, amely erős antioxidáns hatást fejt ki különféle kóros állapotokban. A reaktív oxigénfajták (ROS) és az oxidatív stressz olyan fontos redoxérzékeny transzkripció faktorokat aktiválnak, mint az NF- κ B és az aktivátor protein-1, amelyek az IL-6, IL-8 és TNF- α proinflammatorikus gének együttes expressziójához vezetnek. A preklinikai és klinikai vizsgálatok számos bizonyítékot tartalmaznak arra vonatkozóan, hogy a NAC gyengítheti az immunaktivációt és megakadályozhatja a citokin felszabadulását. Mivel az említett tényezők aktív szerepet játszanak a SARS-CoV-2 fertőzésben, ezért egy görög munkacsoport megvizsgálta a NAC lehetséges hatását a Covid-19-fertőzés okozta tüdőgyulladásban szenvedő kórházi betegeknél, a súlyos légzési elégtelenségig (SRF) való progresszió és a halálozás szempontjából. Kétközpontú kohorszvizsgálatban 82, egymást követő, közepes vagy súlyos Covid-19-fertőzés okozta tüdőgyulladásban szenvedő beteget (42 a NAC-csoportban [2x600 mg NAC] és 40 a kontrollcsoportban [standard kezelés]) vizsgáltak. A betegség klinikai lefolyásának jellemzésére két fő végpontot rögzítettek: 1. súlyos légzési elégtelenség (SLE): $PO_2/FiO_2 < 150$ (parciális artériás oxigénnyomás és a belégzési oxigénfrakció aránya) kialakulása, amely gépi lélegeztetést igényel a felvételtől számított 14 napon belül; 2. mortalitás a 14. és 28. napon.

Az orális NAC-cal végzett kezelés a kontrollcsoportéhoz képest szignifikánsan alacsonyabb arányú SRF-be való progresszióhoz vezetett, és kevesebb mechanikus lélegeztetés támogatására volt szükség ($p < 0,01$). A mortalitást a NAC szignifikánsan csökkentette a súlyos betegségben szenvedő betegeknél ($p < 0,001$ a 14. és 28. napon egyaránt) (1. ábra).

1. ábra.



NAC = N-acetil-cisztein; SLE = súlyos légzési elégtelenség

A tanulmány bizonyítékot szolgáltat arra vonatkozóan, hogy a Covid-19-fertőzés szövődményeként kialakult tüdőgyulladásban szenvedő betegeknél alkalmazott napi 1200 mg/nap orális NAC megakadályozza a súlyos légzési elégtelenség kialakulását és javítja a túlélést.

Kékes Ede

EREDETI KÖZLEMÉNY

Dialízisszolgáltatás a koronavírus-járvány kapcsán

SZEDEDI János, HORN Péter, GERGELY László, TÖLGYESI Katalin, MOLNÁR Gergely

B.Braun Avitum Hungary Eü. Szolg. Zrt., Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A koronavírus-járvány 2019 decemberében indult el a kínai Vuhanból. A koronavírus-járvány terjedési sebessége megdöbbentette az egész világot, a WHO 2020 márciusában világjárványnak, pandémiának minősítette. Magyarországon az első megerősített esetet 2020 márciusában azonosították.

A fertőzés elsődlegesen a tüdőt károsítja, de más szerveket is megbetegíthet. A koronavírus-fertőzés és a vese kapcsolata kétirányú. Egyrészt a fertőzés akut vesekárosodást okozhat, másrészt a krónikus vesebetegekre, valamint a vesepótló kezelésben részesülőkre, gyengült immunvédekezésük miatt, a koronavírus-fertőzés fokozottan veszélyes. A krónikus vesebetegek esetében a súlyos Covid-19-fertőzés valószínűsége az átlagpopulációhoz képest háromszor nagyobb. A Covid-19-betegségben szenvedő, súlyos állapotú betegek között az akut veseelégtelenség gyakoribb. A HD-programban kezelt betegeknél a szállítás és a közös térben való kezelés miatt nagyobb a fertőzés veszélye. A vesepótló kezelésben részesülő Covid-19-betegséggel fertőzött betegek mortalitási rátája a nemzetközi adatok szerint 20-35%.

A járvány második és harmadik hullámában a B.Braun Avitum dialízishálózatban minden dialízisközpont jelentősen érintetté vált.

A járványügyi adatok igazolják, hogy a fertőzések megelőzésében, a járvány kezelésében kiemelt jelentősége van a preventív intézkedéseknek. A hatékony megelőzés és betegellátás csak korrekt epidemiológiai adatok alapján biztosítható.

A B.Braun Avitum dialízishálózat vezetése a járvány hazai megjelenésekor döntött arról, hogy a járvánnyal kapcsolatos feladatok ellátására operatív törzset hoz létre. Az operatív törzs feladata a dialízisközpontokkal hatékony, naprakész kapcsolat biztosítása, az epidemiológiai adatok értékelése, a hatékony megelőzési program kidolgozása és működtetése.

A járványhelyzet kezelésére a hálózatra vonatkozó komplex intézkedéseket pandémiás tervben rögzítettük, amelyet időszakosan felülvizsgáltunk. Ez részletesen tartalmazza a betegszállítással kapcsolatos higiénés előírásokat, a dialízisközpontba belépők szűrését, a szabályos maszk- és egyéni védőfelszerelés-használatot, a kézhigiénét, a kontakt és légúti izolációt, a viselkedési szabályokat, látogatási tilalom elrendelését, és a kórházzal való kapcsolattartás szabályozását.

Kulcsszavak: Covid-19, epidemiológia, koronavírus, dialízisközpont, operatív törzs

Dialysis service in coronavirus pandemic

Szegedi J, Horn P, Gergely L, Tölgyesi K, Molnár G.

Summary – The coronavirus pandemic started at December 2019 from Wuhan. The rate of spread of the coronavirus epidemic has shocked the entire world, and the WHO declared it as a pandemic in March 2020. The first case in Hungary was confirmed in March 2020.

The infection primarily damages the lungs but can also infect other organs. The relationship between coronavirus infection and the kidney is bidirectional. On the one hand, the infection can cause acute renal damage, and on the other hand, chronic kidney patients and patients receiving renal replacement therapy are at increased risk of infection due to their immune compromised status. Chronic kidney patients are three times more likely to have a severe Covid-19 infection than the general population.

Among patients with severe Covid-19, the incidence of acute renal failure may exceed. Patients treated with the HD program have a higher risk of infection due to transportation and treatment in the common area. The mortality rate of Covid-19 infected patients receiving renal replacement therapy is 20-35% according to international data.

Infections occurred in all the dialysis centers of the B.Braun Avitum Dialysis Network during both the 2nd and 3rd wave of the epidemic.

Levelező szerző:

Dr. Szegedi János,
B.Braun Avitum Hungary
Egészségügyi Szolgáltató Zrt.,
2. Sz. Dialízisközpont, Nyíregyháza;
4400 Nyíregyháza, Szent István út 68.
4403 Nyíregyháza 3. Pf. 25.
E-mail: janos.szegedi@bbraun.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.002>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):13-8.

Epidemiological data confirm that preventive measures are of paramount importance in the field of prevention of infections and in the care of the pandemic. Effective prevention and patient care can only be ensured on the basis of correct epidemiological data.

The management of the B.Braun Avitum Dialysis Network decided at the time of the outbreak in Hungary to establish an Operational Staff to perform tasks related to the epidemic. The tasks of the Operational Staff are the following: to ensure an effective, up-to-date connection with the dialysis centers, to update the epidemiological data, and to develop and operate an effective prevention program and action plan.

To address the epidemic situation, complex measures were introduced in the Network regulated in a pandemic plan which was periodically reviewed. This document includes detailed hygiene regulations regarding patient transport, screening of dialysis center entrants, proper use of mask and personal protective equipment, hand hygiene, contact and respiratory isolation, rules of behavior, ordering a visitation ban, and regulation of cooperation with the hospital.

Keywords: Covid-19, epidemiology, coronavirus, dialysis center, Operational Staff

Bevezetés

A koronavírus-járvány 2019 decemberében a kínai Vuhanból indult el (1–3). 2020. februárban a WHO „coronavirus disease 2019”, a Covid-19 elnevezést adta a járványnak. A koronavírus-járvány terjedési sebessége megdöbbentette az egész világot, a WHO 2020 márciusában világméretű járványnak, pandémiának minősítette (4–7). Magyarországon az első esetet 2020 márciusában igazolták.

A fertőzés elsődlegesen a tüdőt károsítja, de más szerveket is megbetegíthet. A koronavírus-fertőzés és a vese kapcsolata kétirányú. Egyrészt a fertőzés akut vesekárosodást okozhat, másrészt a krónikus vesebetegek, különösen a vesepótló kezelésben részesülő betegek immunkompromittált állapotuk következtében fokozottan veszélyeztetettek a fertőzés kapcsán. A krónikus vesebetegek súlyos Covid-19-infekcióra való esélye az átlagpopulációhoz képest háromszoros. A hemodialízis-programban kezelt betegeknél a szállítás és a közös térben való kezelés miatt nagyobb a fertőzés veszélye. Emellett fokozott rizikót jelent a bármely okból szükségessé váló hospitalizáció is (8). A tanulmányok szerint a Covid-19-ben a betegek 37-46%-ában alakul ki AKI. Vesepótló kezelés 14-19%-ban vált szükségessé. A betegség súlyossága, prognózisa szempontjából jelentős kockázati tényező az akut veseelégtelenség kialakulása (9). A vesepótló kezelésben részesülő Covid-19-fertőzött betegek mortalitási rátája a nemzetközi adatok szerint 20-35% (10–12).

A járvány korai szakaszában számos országban kidolgozták a dialízisközpontban kezelt betegeket és személyzetet óvó intézkedések protokollját. Három tevékenység bizonyult hatásosnak a járvány kontrollálásában: a szigorú szabályok bevezetése a megelőzés és a védekezés terén, másrészt az izolálást és kórházi kezelést igénylő betegek ellátásának biztosítása, valamint a hatékony oltási program működtetése (13–15).

A B.Braun Avitum dialízishálózat tevékenysége a koronavírus-járvány kapcsán

A járványügyi adatok igazolják, hogy kiemelt jelentősége van a preventív intézkedéseknek. A hatékony megelőzés és betegellátás is csak korrekt epidemiológiai adatok alapján biztosítható. A B.Braun Avitum dialízishálózat vezetése a járvány hazai meg-

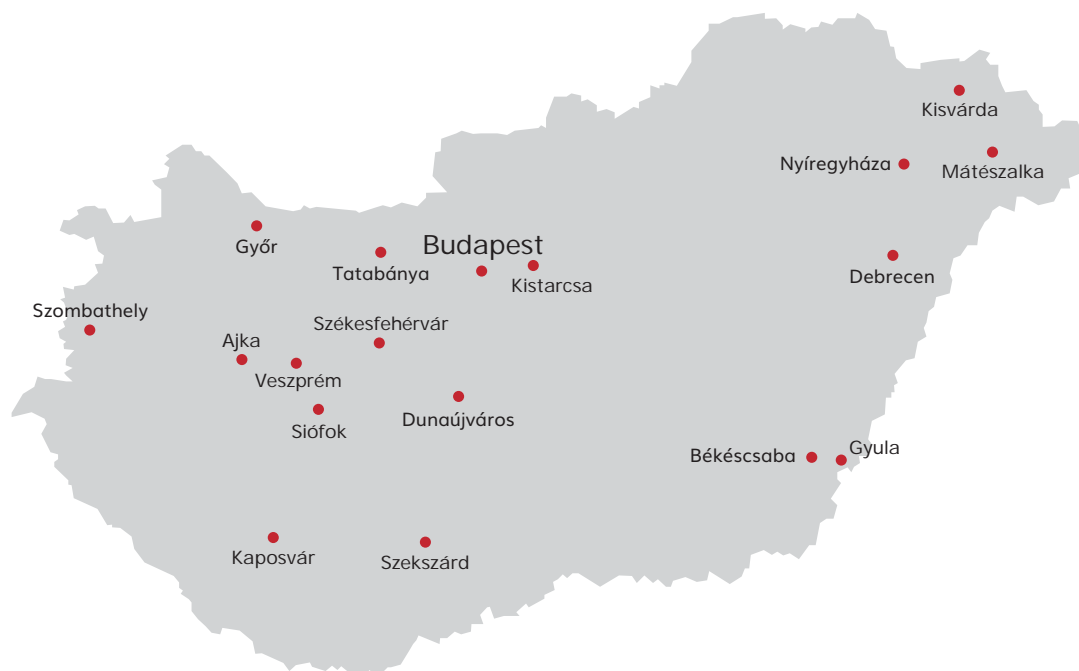
jelenésekor döntött arról, hogy a járvánnyal kapcsolatos feladatok ellátására operatív törzset hoz létre. Az operatív törzs feladata a dialízisközpontokkal hatékony, folyamatos kapcsolat biztosítása, az epidemiológiai adatok naprakész értékelése, a hatékony megelőzési program kidolgozása és működtetése. A hálózat orvos igazgatója minden hétfőn a dialízisközpontok orvos igazgatóival szervezett telefonkonferenciák keretében tájékozik az epidemiológiai helyzetről (fertőzött betegek-dolgozók számáról, mobil kezelést igénylő betegek számáról, az oltási program eredményeiről, a humán erőforrás biztosításáról). A folyamatos kapcsolat garanciát jelent a problémák korai felismerésére, az intézkedési tervek kidolgozására és végrehajtására, a hatékony ellátás biztosítására. A dialízisközpontok orvos igazgatói hetente írásos tájékoztatást kapnak az epidemiológiai helyzetről, a rendelkezésekről és a feladatokról. Kéthetente, pénteki napokon online értekezlet keretében az orvos igazgatók és az ápolási és minőségügyi vezetők részvételével értékeli a dialízishálózat epidemiológiai adatait, az átoltottságot, a humán erőforrás helyzetét, a minőségi indikátorokat. A teamértekezletről készült jegyzőkönyvet minden dialízisközpont megkapja.

A járványhelyzet kezelésére a hálózatra vonatkozó komplex intézkedéseket pandémiás tervben rögzítettük, amelyet időszakosan felülvizsgáltunk. Ez részletesen tartalmazza a betegszállítással kapcsolatos higiénés előírásokat, a dialízisközpontba belépők szűrését, a szabályos maszk- és egyéni védőfelszerelés-használatot, a kézhigiénét, a kontakt és légúti izolációt, a viselkedési szabályokat, a látogatási tilalom elrendelését és a kórházzal való kapcsolattartás szabályozását.

Magyarországon a B.Braun Avitum dialízishálózatban a pandémia első hullámában, az időben bevezetett országos lezárások eredményeként, a járvány csak négy dialízisközpontot érintett. Három centrumban a krónikus programban kezelt betegek között észleltük a koronavírus-fertőzést, egy dialízisközpontban a fertőzés szövődményeként kialakult akut veseelégtelenség miatt volt szükség dialízisre.

A járvány második és harmadik hulláma már egészében érintette a B.Braun Avitum dialízishálózatot, minden dialízisközpontban előfordult fertőzött beteg. A betegek leggyakrabban otthonukban, a közös szállítás során, valamint a kórházi tartózkodás kapcsán fertőződhetnek.

1. ábra. A B.Braun Avitum dialízishálózat jelenleg 18 dialízisközpontban, 11 megyében látja el a HD- és PD-programban kezelt betegeket. Hat megyében teljes körű ellátást biztosítunk, öt megyében más szolgáltatóval megosztva biztosítjuk a betegek ellátását. Az akut, mobil kezelést igénylő betegek dialízise megyén belül a progresszív betegellátás keretében valósul meg



A kórházi ellátást igénylő gyanús és pozitív betegek hemodialízis-kezelését a hálózat munkatársai végezték, az általuk telepített mobil vízművekkel és dialíziskészülékekkel. A kórházi kezelést nem igénylő, valamint a kontakt betegek kezelése a dialízisközpontokban ideiglenesen kialakított izolációs kezelőkben volt biztosítva.

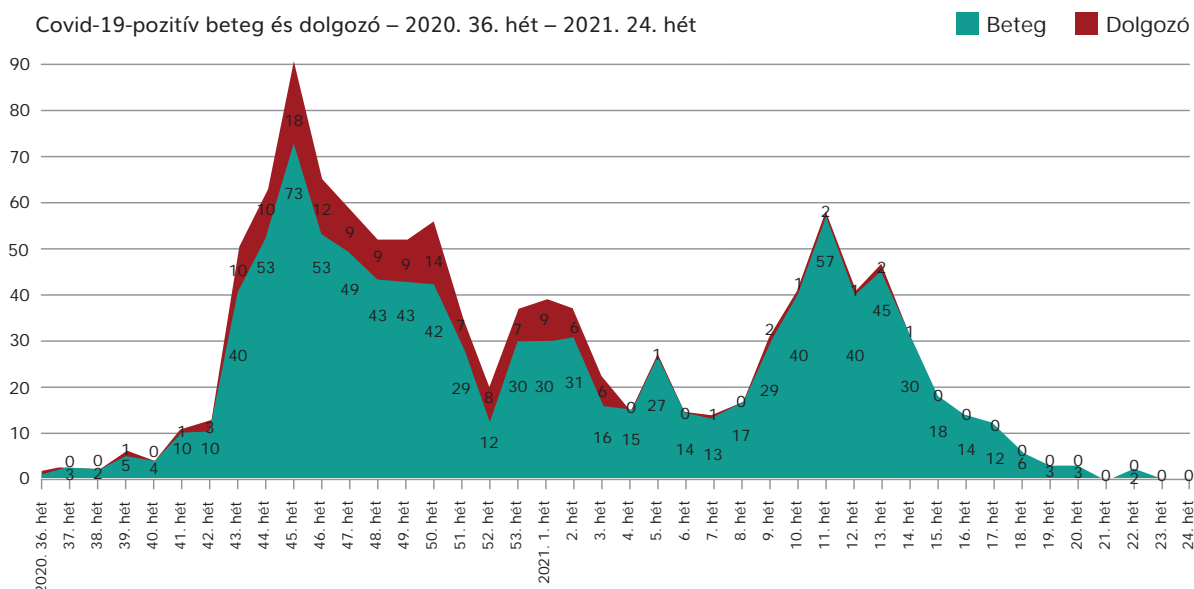
Rendkívüli helyzetekben, átmenetileg, amikor ezt a betegellátás megkövetelte, a személyzet folyamatos biztosítása egyes centrumokban, kirendelési terv alapján, másik centrumokból önkéntesen jelentkező orvosok és ápolók delegálásával történt.

A jelentkezők egy-két hetes turnusokban segítettek azoknak a központoknak, ahol a fertőzés miatt megnövekedett a mobil kezeléseket száma vagy a személyzet megbetegedése miatt jelentkezett átmeneti munkaerőhiány.

A B.Braun Avitum dialízishálózat epidemiológiai adatait, a betegek, dolgozók oltási mutatóit, a hálózat tevékenységét az 1. ábrán foglaljuk össze.

Az első hullám alig, a második és harmadik hullám azonban egyaránt jelentősen érintette a dialízishálózat betegeit és a személyzetet (2. ábra).

2. ábra. A dialízisprogramban kezelt betegek, valamint a dolgozók között előforduló koronavírus-fertőzések száma a járvány második és harmadik hullámában



Hemodialízis-programban kezelt betegek hetente három alkalommal részesülnek kezelésben a dialízisközpontokban. A betegek szállítása szervezett formában történik. A járvány eddigi időszakában HD-programban összesen 4688 beteget kezeltünk. Közülük az első hullámban 27, a második hullámban 532, a harmadik hullámban 338 fertőződött meg, vagyis a HD-betegek 19,1%-a kapta el a koronavírusot.

Peritonealdialízis-programban a betegek havonta járnak kontrollra, de a járvány idején kiemelten éltünk a telemedicina lehetőségeivel is. PD-programban ezen időszak alatt 647 beteget kezeltünk, az első hullámban 6, a második hullámban 54, a harmadik hullámban 40 betegünk volt koronavírus-fertőzött. A PD-programban kezelt betegek 15,4%-a volt fertőzött.

Az első hullámban a 625 dolgozó közül 9 fertőződött. A dolgozókat illetően a második hullám volt kifejezett, ekkor 140 volt a fertőzött dolgozók száma. A tavaszi járványhullámban a magas átoltottság eredményeként a fertőzött dolgozók száma csupán 11 volt, közöttük nem érvényesült a harmadik hullám. A harmadik hullámban a fertőzött betegek száma is csökkent.

A központi járványügyi rendelkezések alapján a dialízishálózat ellátta a más szolgáltatóktól átirányított krónikus betegeket és a terület akut veseelégtelen Covid-19-eseteit is. Ez az első három hullámban további mintegy 510 beteg ellátását jelentette (3. ábra).

A fertőzött betegek nyers mortalitási rátája 31,4% volt, a betegek korától, társbetegségétől függően dialízisközpontonként a mortalitás változott. A magas mortalitás, valamint az, hogy az átlagpopulációhoz mérten a dializáltak megfertőződési rátája is minegy háromszoros, mutatja ezen betegcsoport kiemelten esendő voltát.

Az oltást felvevő betegeink száma és aránya az év során folyamatos javulást mutatott, amelyben a bizonytalanok és a visszautasítók edukálása, meggyőzése is komoly szerepet játszott (4. ábra). 2021. október 21-ével bezárolag betegeink 93%-a legalább az első oltást felvette, 91%-uk már a másodikat, 42%-uk a harmadikat is.

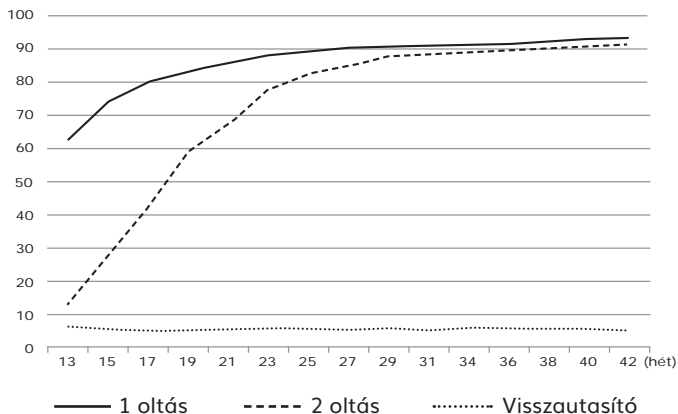
Az oltási program eredményeit nagymértékben javította a dialízisközpontok, a házi orvosok és az oltópontok hatékony, naprakész együttműködése.

Munkatársaink közül a visszautasítók aránya, az edukációs tevékenységnek és a szervezetségnek köszönhetően, már az egészségügyi dolgozók kötelező koronavírus elleni védőoltásáról szóló kormányrendelet megjelenése előtt mindössze 2% volt (5. ábra). Az egészségügyi ok miatt nem oltható dolgozók aránya nagyjából 0,5%. 2021. október 21-ével bezárolag munkatársaink 100%-a legalább az első oltást felvette, 99%-uk már a másodikat, 26%-uk a harmadikat is.

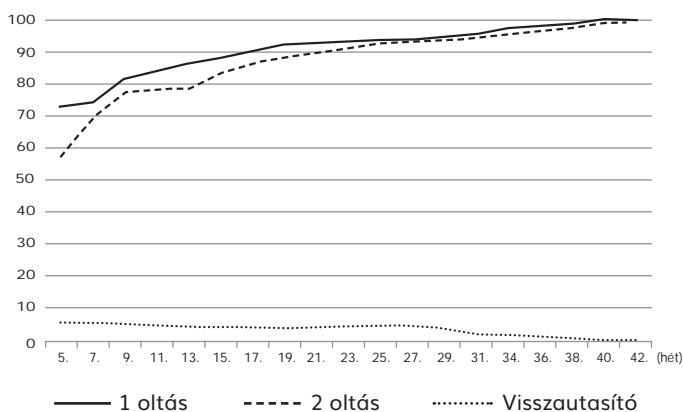
3. ábra. A miniszteri utasításnak megfelelően a B.Braun Avitum dialízishálózat 11 megyében biztosította 2020-ban és 2021-ben a kontakt és fertőzött betegek kezelését. A járvány kapcsán a kijelölt centrumok teljes mértékben megfeleltek a szakmai elvárásoknak, biztosítva a fertőzött betegek hatékony ellátását



4. ábra. Betegek oltottságának alakulása 2021-ben



5. ábra. Dolgozók oltottságának alakulása 2021-ben



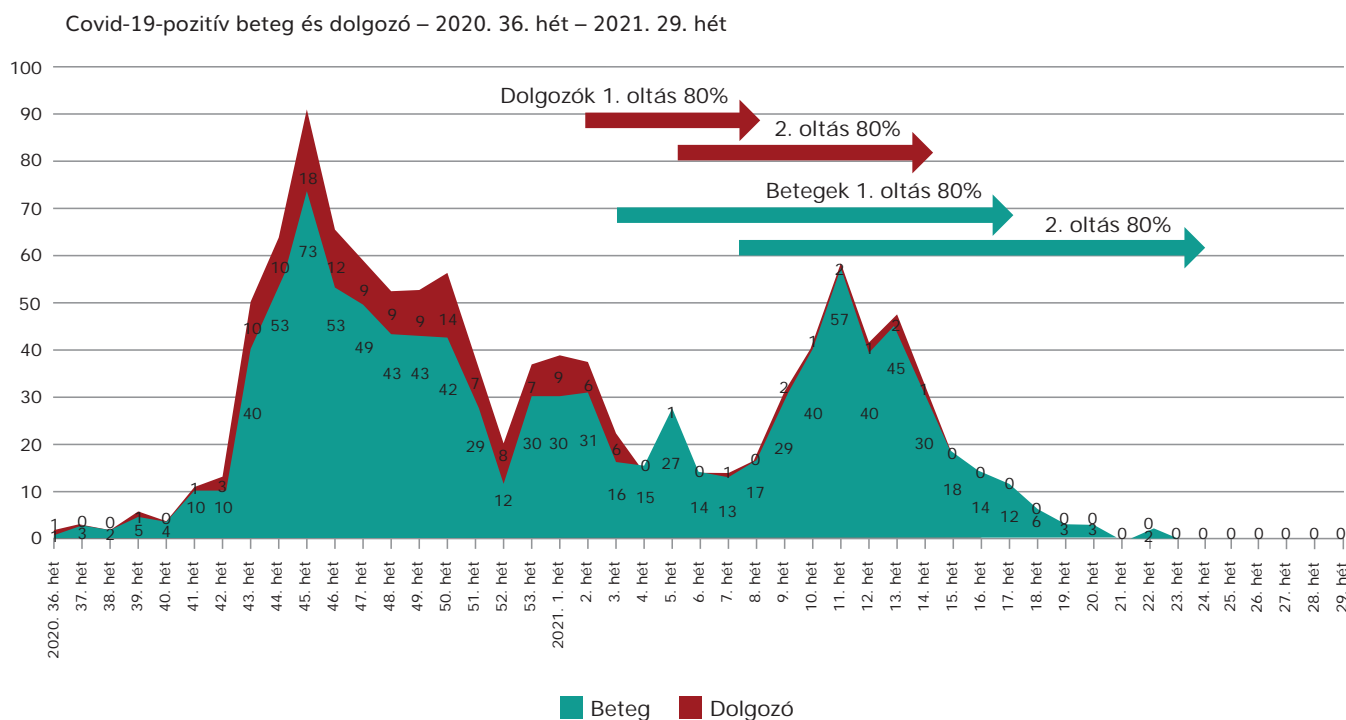
A dolgozók gyors, kampányszerű, egy hónap alatti beoltása eredményeként a dialízishálózatban a harmadik hullámban a fertőzött dolgozók száma nagymértékben csökkent. A betegek beoltása három hónapig tartott, így közöttük nem lehetett elkerülni a harmadik hullámot. Ugyanakkor, ha az esetszám-növekedést összevetjük az országos járványgörbével, az a harmadik hullámban a dializáltak között alacsonyabb volt (6. ábra).

Az általunk kezelt betegek az első és a második dózis esetében nagyjából a Pfizer/BioNTech vakcináját kapták, ezt követően az AstraZeneca és a Sinopharm voltak a leggyakoribb típusok. Ezen három oltóanyag összesen több mint 90%-át adta az alkalmazott vakcináknak. A harmadik oltásoknál az esetek 88%-ában a Pfizer/BioNTech vakcináját alkalmazták (7. ábra). A védőoltás kapcsán a vakcináról az oltóorvos döntött.

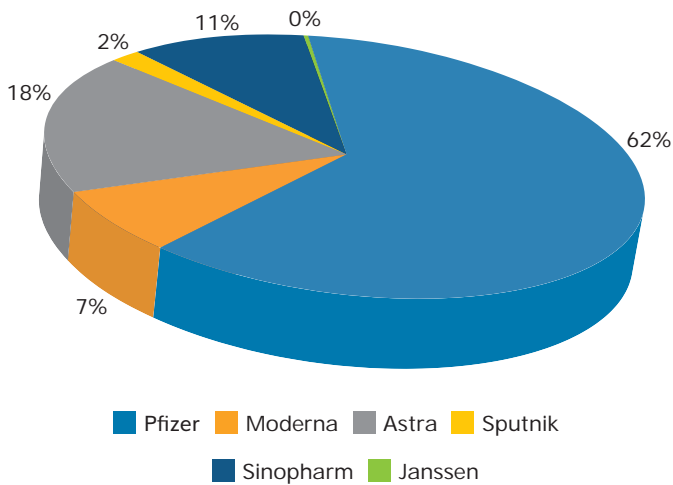
A járvány harmadik ciklusának végén az egészségügyi ellátás újraindítása kapcsán a pénteki megbeszélésen a klinikai nefrológiai ellátással együttműködve részletesen értékeltük a komplex nefrológiai ellátás helyzetét (<15 ml/perc/1,73 m² eGFR-rel rendelkező gondozott betegek számát, a HD-PD programba kerülő új betegek számát, az elkészült AV-fisztulák számát, a Tenckhoff-katéterek implantációját). Fokozott figyelmet fordítottunk a <15 ml/p/1,73 m² eGFR-rel rendelkező betegek gondozására (8. ábra). A szakrendeléseken megkerestük a beszűkült vesefunkcióval rendelkező, de a szakrendelésekről kimaradt betegeket. Jelenleg a szakrendeléseken 570 CKD 5 ND-beteg gondozását végezzük. Az eredmények elérésében komoly szerepet játszott a társszakmákkal kialakított hatékony együttműködés is.

Kéthetente értékeltük a programban kezelt új betegek számát. A vizsgált időszakban ez 89–72 között volt. Ismert tény, hogy a súlyos állapotú, akutan kezdett krónikus veseelégtelen betegek mortalitása magas. A probléma megoldása érdekében

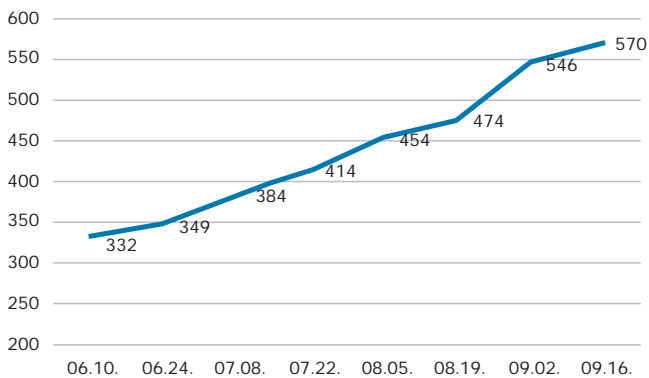
6. ábra. Covid-19-pozitív beteg és dolgozó, valamint az oltási program megvalósulása



7. ábra. Alkalmazott vakcinák megoszlása



8. ábra. A komplex nefrológiai ellátás helyzete



A betegek száma 2021. 06. 10. és 09. 16. között
(eGFR < 15 ml/p/1,73 m²)

fokozott figyelmet fordítunk arra, hogy a dialízisre szoruló végstádiumú veseelégtelen betegek jól működő Cimino-fisztulával vagy Tenckhoff-katéterrel, tervezetten kerüljenek a HD-, illetve PD-programba.

A hálózat fokozott figyelmet fordított a vendégdialízisek biztosítására. Minden esetben az aktuálisan érvényes eljárásrendeknek megfelelően fogadtuk a betegeket. Külföldi betegek esetén, minden problémás esetben az operatív törzs írásos állásfoglalást készített.

A járvány kapcsán is kiemelt feladatnak tekintettük a humán erőforrás minőségének biztosítását. Két ciklusban került sor a nefrológus szakasszisztensek képzésére. Jelenleg online képzésmódon 22 dializálóápoló vesz részt a nefrológus szakasszisztens képzésben.

A kézirat leadásakor már a járvány negyedik hullámát éljük, a fertőzött betegek száma a világon és Magyarországon ismét nő. A dializált betegek fokozott veszélyeztetettsége miatt a komplex nefrológiai ellátásra a negyedik hullámban további feladat hárul, egyrészt a megelőzésben, a hatékony oltási program biztosításában, másrészt a kontakt vagy fertőzött betegek ellátásában.

Irodalom

1. Guan W, Ni Z, Klang W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *2020;395:1054-62*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Cozzolino M, Conte F, Zappulo F, et al. Covid-19 pandemic era: is it time to promote home dialysis and peritoneal dialysis? *Clin Kidney J* 2021;14(Suppl1):i6-i13. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab023>
5. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;97(5):824-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
6. Shamy O, Sharma S, Winston J, Uribarri J. Peritoneal dialysis during the coronavirus disease-2019 (Covid-19) pandemic: acute inpatient and maintenance outpatient experiences. *Kidney Med* 2020;2(4):377-80. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.04.001>
7. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, et al. Incidence, characteristics, and outcome of Covid-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:385-96. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060875>
8. Pató E, Deák Gy. Covid-19 és a vese. *Hypertonia és Nephrologia* 2020;24(3):109-14. <https://doi.org/10.33668/HN.24.010>
9. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with Covid-19. *Kidney Int* 2020;98:209-18. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
10. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to Covid-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98:1540-48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
11. Cheng Y, Luo R, Wng K, et al. Kidney disease in associated with in hospital death of patients with Covid-19. *Kidney International* 2020;97:829-38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with Covid-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-36. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
13. Combe C, Kirsch ah, Alfano G, Luyckx VA, Shroff R, Kanbay M, van der Sande F, Basile C. At least 156 reasons to prioritise Covid-19 vaccination in patients receiving in-centre haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021;36(4):571-4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab007>
14. ERA-EDTA Council and the ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe Covid-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:87-94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>
15. Csiky B. Dialíziskezelés és Covid-19. *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25(Suppl.1):108-10.

EREDETI KÖZLEMÉNY

Dializált betegek Covid-19-fertőzése Magyarországon 2020-ban

KULCSÁR Imre

Magyar Nephrológiai Társaság, Dialízis Regiszter Bizottság

ÖSSZEFOGLALÁS – Felmértük a Covid-19-infekcióban szenvedő dializált betegek számát és mortalitását Magyarországon 2020-ban. Valamennyi (54) felnőtt beteget ellátó centrum adatait összegeztük.

A már dialízisben kezelt betegek közül az év során 1242-nél igazolódott a fertőzés. Az incidens dialízisbe kerülő páciensek 16%-a (753/4704) volt fertőzött. A Covid-19-infekcióban szenvedő dializált betegek száma 1995 volt. A fertőzött betegek 31,1%-a meghalt. A mortalitás jelentősebb volt a nagy hemodialízis-centrumokban (betegszállítás, izolálási nehézségek, fokozott kontaminációs kockázat). A Covid-19-pozitív peritoneális dialízis (PD) kezeltékben jóval kisebb volt a halálozás, mint a hemodializáltakban (HD). A krónikus vesebetegség (CKD) a leggyakoribb rizikófaktora a súlyos Covid-19-infekciónak világszerte, ezért ezen betegek (különös tekintettel a dializált és transzplantált egyénekre) ellátásának megszervezése fokozott figyelmet igényel.

2020-ban országunkban még nem állt rendelkezésre vakcina.

Kulcsszavak: Covid-19-fertőzés, dialízis, mortalitás

Dialyzed patients with Covid-19 infection in Hungary in 2020

Kulcsár I.

Summary – We have observed the number and mortality of dialyzed patients with Covid-19 infection in 2020 in Hungary. We have summarized all of 54 dialysis facility where adult patients were treated.

During the year, 1242 cases of infection were confirmed in patients undergoing dialysis. 16% (753/4704) of incident dialysis patients were infected. The number of dialysis patients with all Covid-19 infections was 1995. 31.1% of infected patients have died. The mortality was higher in large hemodialysis centers (patient transport, isolation difficulties, increased risk of contamination). Covid-19 positive patients treated with peritoneal dialysis (PD) had significantly lower mortality than those treated with hemodialysis (HD). Chronic kidney disease (CKD) is the most common risk factor for serious Covid-19 infections worldwide, which is why these patients require increased attention (especially for dialysis and transplant recipients).

In 2020, there was no vaccine available in our country

Keywords: Covid-19 infection, dialysis, mortality

Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírusfertőzés 2019 utolsó hónapjaiban vált ismertté Kínában, majd világszerte. Európában – így hazánkban is – 2020 elejétől kezdve okozott egyre nagyobb riadalmat agresszív terjedése és – az esetek egy részében – fatális kimenetele miatt. Ez utóbbi lefolyás főleg idős, legyengült immunrendszerű, multimorbid betegeket érintett. Sokan közülük hypertóniában, diabetesben, krónikus tüdőbetegségben és/vagy elhízásban szenvedtek.

Gyorsan kiderült azonban, hogy a krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő betegek kitétsége a súlyos lefolyású Covid-19-infekciónak még a fentiekénél is jelentősebb. Az ERA-EDTA (Európai Vese Társaság-Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság)

Regiszter már 2020. február 1.–április 30. között gyűjtött adataiban (1) az látszott, hogy a Covid-19-fertőzés 28 napon belüli halálozása mind a dializáltak, mind a transzplantáltak körében igen magas (20, illetve 19,9%) volt.

A DOPPS Roundtable Discussion (2020. június 12.) három földrész 15 országának adatait kiértékelve a dializáltak Covid-19-mortalitását 10-30% között találta (2). (Az átlagpopulációban a fertőzés mortalitása ekkor még ezrelékes nagyságrendű volt.)

Ennél is figyelemre méltóbb volt az OPENSafety vizsgálat (3) megállapítása. Ebben 11 000 Covid-19-fertőzött beteg halálozási rizikóját elemezték különböző idült betegségek megléte esetén. (Az adatokat korra, nemre és fajra korrigálták.) A legmagasabb kockázati arányt (hazard ratio – HR) a dializáltak (3,69), a transzplantáltak (3,53) és a CKD 4-5 ND-betegek (2,52)

Levelezési cím:

Dr. Kulcsár Imre,
9700 Szombathely, Szigeti Kilián u. 3/A.
E-mail: imre.kulcsar@bbraun.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.003>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):19-21.

mutatták. CKD 3-ban a HR 1,27 volt, diabetesben 1,31–1,95 (glykaemiás kontrolltól függően), cardiovascularis betegségben 1,17, hypertóniában 0,89(!).

A Global Burden of Disease (GBD) Collaboration Study (4) 188 ország adatait megbecsülve megállapította, hogy a *CKD a leggyakoribb rizikófaktora a súlyos Covid-19-infekciónak világszerte!*

Összevetve a Covid-19-fertőzött CKD-betegek adatait a nem CKD-s betegekével (5), a nyers adatokban a mortalitás aránya 10% vs. 1,5%, a respirátorkezelés szüksége 7,2% vs. 2,0%, a hospitalizáció 42,8% vs. 15% volt. A korra, nemre, fajra és további kilenc komorbid állapotra korrigált eredmények is statisztikai szignifikanciát ($p < 0,001$) igazoltak mindhárom végpont tekintetében. Egy olasz munkacsoport is hasonló összefüggést igazolt (6). A *Covid-19-fertőzés incidenciája* magasabb volt CKD-betegekben (4,09%), mint CKD hiányában (0,46%).

CKD jelenléte mellett a vesefunkció romlásával, a CKD súlyosbodásával fokozódik a koronavírus-infekció incidenciája (7), ha GFR szerinti G1-es stádiumot vesszük alapul, akkor G2-ben a HR 1,13, G3a-ban: 1,68, G4-5-ben a HR 3,33! De a CKD progressziójával nem csupán a Covid-19-fertőzés incidenciája nőtt, hanem a 60 napon belül intenzív *ellátásra kerülő vagy meghalt* betegek aránya is:

- G1 stádium: 13,9%.
- G2 stádium: 16,1%.
- G3a stádium: 17,8%.
- G3b stádium: 22,6%.
- G4-5 stádium: 23,6%.

Több szerző és az ERA is (1, 2, 8) felhívta a figyelmet azokra a nehézségekre, amelyeket a Covid-19-pandémia okozott a dializált betegek (izolálás, betegszállítás, a személyzet veszélyeztetettsége, a gyakori kontaktus jelentősége) és az akután dialízisbe kerülő betegek ellátásában.

A hazai megfigyelések célja és módja

A szokásos éves dialízis statisztikai online kérdőíveket 2020-ban kiegészítettük néhány, a Covid-19-infekcióra vonatkozó kérdéssel. 54 felnőtt dialízisellátó hely (köztük a csak akut kezeléseket végző Haemobil Kft.), azaz valamennyi centrum adatait összegeztük. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a már dializált betegek mekkora aránya fertőződött meg a vírussal, továbbá az incidens dializáltak között milyen arányú volt a Covid-19-pozitivitás. Vizsgáltuk továbbá az összes dializált Covid-19-pozitív beteg mortalitási adatait az életkorral összefüggésben.

Eredmények

A pandémia kezdetén a kijelölt Covid-centrumokba kerültek a frissen felfedezett és dialízist igénylő betegek: ez különösen igaz volt a fővárosi gyakorlatra, de a járvány első hulláma alatt voltak ilyen „ellátási területen” kívülről érkező betegek regionálisan is. A fertőzött betegek számának növekedésével (főként 2020 utolsó három hónapjában) már minden dialízisközpontból jelentettek Covid-19-fertőzött beteget. A centrumonként kezelt fertőzött betegek száma igen nagy szórást (1–189) mutatott. A legtöbb Covid-19-pozitív dializált Miskolcon (FMC) volt, de 100 felett volt a fertőzöttek száma a Szent László Kórházban (Diaverum), továbbá a debreceni Kenézy Kórházban (B.Braun) és Nyíregyházán (B.Braun) is.

A Covid-19-fertőzött betegek túlnyomó többsége hospitalizálva lett, a súlyos betegek a kórházak/klinikák intenzív osztályain, a kevésbé súlyos állapotúak a kijelölt Covid-osztályokon, -részlegeken lettek dializálva. A dialízis kezeléseket a szolgáltatók (privát vagy állami) mobil hemodialízis formájában biztosították. A kubarúrán kívül a HD-hez szükséges összes technikát (HD-készülékek, mobil vízművek, koncentrátum, egyszer használatos szerelvények, dializátor stb.), humán erőforrást (nővér-orvos) és védőfelszereléseket szintén a szolgáltatók adták.

2020-ban Magyarországon összesen 11 706 felnőtt beteg került dialízis kezelésre (a többségük – 90,06% – HD-kezelésben részesült, 9,94%-uk került hasi dialízisre (PD)).

Az új (incidens) dializáltak száma 4704 volt (252 PD-s, a többi HD-s).

Az incidens betegek 59%-a akut vesekárosodás (AKI), 31%-a CKD-5 stádiumban, 10% pedig már fennálló CKD-ra rakódó AKI miatt került dialízisbe. *Az AKI miatt dialízisbe kerülő betegek 27%-a Covid-19-pozitív volt.*

A 2020-ban dializált összes beteg között 1995 fő szenvedett Covid-19-fertőzésben.

Az összes PD-beteg (1164) között 75 fő (6,4%) kapta meg az infekciót, amíg a HD-betegek között a fertőzöttek aránya 18,2% volt.

A már korábban dializált betegek közül 1242 főnél igazolódott az infekció. Az incidens Covid-19-pozitív betegek száma 753 fő volt, akik közül 398-at (különösen a járvány kezdetén) a kijelölt Covid-centrumokhoz tartozó dialízisellátó helyek, 355 beteget pedig a centrumok már saját ellátási területükről vettek fel.

A Covid-19-fertőzött dializált betegek mortalitása

2020 során a Magyarországon dializált (köztük az újonnan dialízisbe kerülő) Covid-19-infekcióban szenvedő betegek 31,1%-a (621 fő) meghalt.

A halálozási ráta nagy szórást mutatott a megbetegedettek között az egyes centrumok vonatkozásában (0–66%). Hat dialízisközpontban (+Haemobil) nem vesztettünk Covid-19-pozitív beteget. A nagyobb beteglétszámot ellátó dialízisközpontokat aránytalanul nagyobb mértékben terhelte a koronavírus-járvány minden vonatkozása (betegszám, súlyos fertőzések, mortalitás) – elsősorban a betegszállítás és a kontamináció esélyének növekedése miatt.

A fertőzésben elhunyt betegek átlagéletkora 68 (18–94) év volt (de vesztettünk több 20–40 év közöttit is). Azon túl, hogy a dializált betegek általában idős betegpopulációt reprezentálnak, az esetek zömében egy vagy több súlyos komorbiditás is fennállt a CKD mellett.

A Covid-19-járvány hatása a vesepótló kezelésekre

2019-hez viszonyítva 2020-ban az országban csökkent a HD/HDF kezelések száma (–2,2%). Ezen belül növekedett viszont a mobil HD-szám (+7415). Ugyancsak nőtt a PD kezelési napok száma (+1,2%).

Bár az *incidens* dialízisbe kerülő betegek száma 2020-ban nőtt (+1,0%), a növekedést az AKI miatt dialízisbe kerülők nyújtották (+4,0%). A CKD-5 miatt dialízist kezdők száma 3,8%-kal csökkent egy év alatt, és ez a csökkenés az elmúlt évek során tendenciós.

A *prevalens* betegszám 4,9%-kal csökkent (HD és PD egyaránt), ezen belül is a krónikus programban kezelték (>90 nap) 3,5%-kal.

Ennek oka elsősorban a *megnövekedett mortalitás* (2019-hez viszonyítva +16,8%): 2920 vs. 2500.

2020-ban a *vesetranszplantáltak száma* is erősen csökkent (2018: 290, 2019: 236, 2020: 202), csökkent a donációk száma és nőtt a várólistán lévő betegek halálózása.

Megbeszélés

Az általunk végzett felmérés jelentősége, hogy a teljes hazai felnőtt dializált populáció 2020-as évi Covid-19-fertőzéseinek néhány statisztikai adatát (incidencia, periódusprevalencia, mortalitás) kiértékelte. Ugyancsak fontos kihangsúlyozni, hogy az adott időszakban vakcina még nem állt rendelkezésünkre, ezért csak általános járványügyi intézkedésekkel védekezhettünk (fertőtlenítés, maszkviselés, izolálás). Különösen nagy kihívást jelentett – a kezdeti szűrővizsgálati nehézségek miatt is – a (tünet-szegény/tünetmentes) pozitív, továbbá a gyanús és a kontakt személyek izolálása annak tükrében, hogy a betegek túlnyomó többségét hetente háromszor az otthonukból kellett beszállítani az intézményi, négyórás HD-kezelésre. A betegek izolációja a dialízisközpontban sem volt könnyű, a legnagyobb kontaminációs problémát (és annak megoldását) mégis a betegszállítás jelentette. A sürgős megoldás az volt, hogy a kórházak kiürített osztályain/részlegein (elkülönített Covid-ágyakon) mobil HD formájában (dialízistechnikát és szakszemélyzetet telepítve) láttuk el a pozitív betegeket (a súlyos eseteket pedig az IBO-n, illetve a Covid-IBO-n hasonlóan).

A jelen vizsgálatunk és megfigyelésünk gyengeségei, hogy a váratlan kihívások és megoldandó problémák miatt nem monitorizáltuk a Covid-19-betegség súlyossági fokát, a kísérő betegségeket, a lélegeztetettek számát.

Konklúziók

A CKD-ban szenvedő, különösen a dializált és transzplantált betegek a legfogékonyabbak egy SARS-CoV-2 pandémia esetén a fertőzésre (gyenge immunrendszer, komorbiditások, időskor). A dializált Covid-19-pozitív betegek mortalitása két-háromszor nagyobb, mint például a diabetesben vagy krónikus szívbetegségeken szenvedőké, és nagyságrendekkel meghaladja az „egészséges” covidos betegek halálózását.

Ezért megkülönböztetett odafigyelést igényel az egyébként is komplex ellátásuk (szűrések, vakcináció primátusa és izolálás tekintetében). A dialíziskezelésbe kerülő és a programban lévők számára hasonló járványügyi szabályok vonatkoznak, mint amelyeket a dializált sporadikus hepatitis B- és C-infekciókra alkalmazunk.

A járvány különösen a nagy beteglétszámú centrumokat sújtotta.

Magyarországon átlagosan egy centrumra (2020 végén, Haemobilt nem számítva) 117 beteg jutott. Ez pontosan duplája az ideálisnak tartott létszámnak (60 fő). Átláthatósági,

szervezési (műszakok), betegszállítási és különösen járványügyi szempontból a jelen centrumok zsúfoltsága már nem fokozható. Szükséges lenne több kisebb (szatellita) dialízisellátó hely kialakítása. A dialízis jelenlegi finanszírozása mellett azonban ez elképzelhetetlen.

Az otthon kezelt betegek (PD) körében a Covid-19-infekció aránya körülbelül egyharmada volt a betegszállítást igénylő „in-center” HD-kezeltekéhez képest. Nyilvánvaló, hogy az öngondozással, az otthoni ellátásnak – és a PD mellett itt az otthoni HD-program beindítását is értem – nem csupán járványügyi előnyei vannak, hanem anyagiak is (például betegszállítás, kisebb humánerő-igény), de a legfontosabb az otthon komfortja, a jobb életminőség. Ez akkor is igaz, ha a dialízisre szoruló betegeknek csak kisebb hányada alkalmas „self-care” dialízisre. A dialízisellátás jelen struktúrájában a centrumok kubatúrája nem alkalmas arra, hogy pandémia esetén nagy létszámú fertőzött beteget izoláljon a (még) nem fertőzött betegektől. A sporadikus infekciók (HBV, MRSA, *Clostridium difficile* stb.) elkülönítése is gondot jelenthet (betegszállítás, öltözők, zsúfoltság). Zárt és vásárlóértékében egyre csökkenő dialíziskassza mellett hosszú távon a jelenleg alkalmazott mobil HD-kezelési forma – egy tartós járvány esetén vagy egy esetleges katasztrófahelyzetben – nem lesz fenntartható. Nem csupán anyagi szempontból (ha több a mobil HD, akkor egy konvencionális HD-kezelés finanszírozása gyengül), hanem a jelentős humánerő- (szakdolgozó-, orvos-) hiány miatt is.

Köszönetnyilvánítás

A MANET nevében köszönetünket fejezzük ki a statisztikai adatokat szolgáltató 54 dialízisellátó hely munkatársainak.

Irodalom

1. Ortiz A, ERA-EDTA Council and the ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe Covid-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:87-94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>
2. Robinson BM, et al. Worldwide early impact of Covid-19 on dialysis patients and staff and lessons learned: a DOPPS Roundtable Discussion. *Kidney Medicine* 2021;4:619-34. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.03.006>
3. Williamson EJ, et al. Factors associated with Covid-19 related death using OPENSafety. *Nature* 2020;584:430-36. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
4. Clark A, et al. The Global Burden of Disease (GBD) Collaboration. Global, regional and national estimates of the population at increased risk of severe Covid-19 due to underlying health condition in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1003-17. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3)
5. Pakhchainan H, et al. Outcomes of Covid-19 in CKD patients. A multi-center electronic medical record cohort study. *CJASN* 2021;16(5):785-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.13820820>
6. Gilbertoni D, et al. Covid-19 incidence and mortality in non-dialysis CKD patients. *Journal PLOS ONE* 2021;16(7):e0254525 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254525>
7. Carlson N, et al. Increased vulnerability to Covid-19 in CKD. *J Intern Med* 2021;290(1):166-78. <https://doi.org/10.1111/joim.13239>
8. Jager K, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to Covid-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98(6):1540-48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A cardiovascularis gyógyszerek metabolikus hatásai

FÜLÖP Tibor

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS – A cardiovascularis gyógyszereket a szív- és érrendszert érintő betegségek kezelésére, illetve azok elsődleges és másodlagos megelőzésére használjuk. Mint minden gyógyszernek, ezeknek a gyógyszereknek is lehet a terápiás hatásukon túl egyéb farmakológiai hatásuk. Különösen fontosak azok a hatások, amelyek a globális vagy a szív anyagcseréjét érintik, kedvező vagy kedvezőtlen befolyást gyakorolnak rá. Az elsődleges szívanyagcsere-betegségek kivül a legtöbb szív- és érrendszeri betegséget erősen befolyásolja a páciens anyagcserestátusza és magához a betegséghez való alkalmazkodása. A globális és cardiovascularis anyagcserét befolyásoló gyógyszerek a felismert fő hatásmechanizmusuk mellett különös érdeklődésre tarthatnak számot, mind a potenciális jótékony, mind a káros hatások miatt, különösen hosszú távon, hiszen ezeket a gyógyszereket leginkább életük végéig szedniük kell betegeinknek. Ezeket a hatásokat a szív- és érrendszeri betegeket kezelő orvosoknak ismerniük kell, és terápiás döntéseiket ezen ismereteknek a birtokában kell meghozniuk. Ez a cikk ezt a döntéshozatalt hivatott segíteni, a fő cardiovascularis gyógyszerek metabolikus hatásainak áttekintésével.

Kulcsszavak: szív- és érrendszerei betegség, metabolizmus, tartós terápia

Metabolic effects of cardiovascular drugs

Fülöp T.

Summary – Cardiovascular drugs are used for the treatment and primary and secondary prevention of diseases affecting the cardiovascular system. Like all drugs, these drugs may have pharmacological effects in addition to their therapeutic effects. Of particular importance are the effects that affect, have a positive or negative effect on global or cardiac metabolism. In addition to primary cardiovascular diseases, most cardiovascular diseases are strongly influenced by patient's metabolic status and adaptation to the disease itself. Drugs that affect global and cardiovascular metabolism, in addition to their recognized main mechanism of action, may be of particular interest, both because of their potential beneficial and detrimental effects, especially in the long run, as these drugs are most likely to be taken by our patients for the rest of their lives. These effects should be known to physicians treating patients with cardiovascular disease, and their therapeutic decisions should be made by this knowledge. This article is intended to assist in this decision making by reviewing the metabolic effects of major cardiovascular drugs.

Keywords: cardiovascular disease, metabolism, long-term therapy

A gyógyszereknek van terápiás hatása, és lehet mellékhatása is. Köztudomású, hogy az antibiotikumok megzavarják a bélflóra normális működését, a bélflóra-visszaállító egyidejű szedése alapvetése az ilyen kezelésnek. Antibiotikumot rövid ideig szed az ember. De mi a helyzet a vérnyomáscsökkentő vagy szív- és érrendszeri betegségekben használt gyógyszerekkel, amelyet betegeink egy életen át kénytelenek szedni. Vannak mellékhatások, mint az ACE-gátlók okozta száraz köhögés, a férfiúi tehetséget rontó béta-blokkolók, amelyek kedvezőtlenül befolyásolják a betegcompliance-t. Betegünk így nem lehet kedvezményezettje ezeknél a gyógyszereknél a nagy klinikai vizsgálatok által igazolt szív- és érrendszeri morbiditás-mortalitás rizikócsökkentő hatásának. A cardiovascularis gyógyszereknek, a terápiás hatáson túl, a legtöbb esetben további farmakológiai hatásuk is van. Ezek közül a hatások közül azok a fontosak, amelyek a globális és a kardiális metabolizmust befolyásolják. A szív primer metabolikus betegségeitől eltekintve a beteg metabolikus állapota erősen befolyásolja a cardiovascularis betegség lefolyását, így azok a gyógyszerek, amelyek kedvezően vagy károsan módosítják a globális és kardiális metabolikus állapotot, külön figyelmet érdemelnek. Tény, hogy a cardiovascularis gyógyszerek indukálta vasodilatatio, a szív terhelésének csökkentése, a frekvencia mérséklése és a szisztolés funkció javítása egyedileg és összességében hozzájárul a szív és a globális metabolikus állapot javulásához. Ugyanakkor vannak gyógyszerek, amelyek kedvezőtlen metabolikus hatással bírnak, és vannak, amelyek kedvezően befolyásolják azt. Betegeink gyakran négy-ötféle gyógyszert is kénytelenek szedni, a nettó reményeink szerint kedvező klinikai hatás a terápiás, és a kedvező vagy kedvezőtlen metabolikus hatás eredőjeként fog megjelenni. A következőkben a mindennapokban használt gyógyszereink néha közismert, néha meglepő és elgondolkodtató anyagcserét befolyásoló hatásait vesszük sorra, egy 2019-es review referátumaként (1).

Levelezési cím:

Dr. Fülöp Tibor,
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika;
4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
E-mail: tfulop@med.unideb.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.007>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):22-7.

Aszpirin

Rögtön az első és legmeglepőbb gyógyszer, amelynek a legfontosabb terápiás hatása, hogy véglegesen gátolja a ciklooxigenázt, így a thrombocytáaggregációt. Ezen túlmenően fontos metabolikus hatásokkal is bír. Csökkenti a keringő szabad zsírsav (FFA) és triglicerid (TG) szintjét, és ez összhangban van a perifériás lipolízis és hepaticus FFA-szintézis gátló hatásával. Ennek hátterében az áll, hogy direkt aktiválja az AMP-aktivált protein kinázt, ezt a táplálékszenzort, amely számos metabolikus enzim foszforilációját határozza meg, amelyek azonnal csökkentik azokat az anabolikus utakat, amelyek ATP-t használnak fel (FFA, TG, foszfolipid, fehérjeszintézis) és olyan katabolikus utakat aktiválnak, amelyek ATP-t termelnek (glükózfelvétel, FFA-oxidáció). Gátolja a NF- κ B transzkripció faktor aktivációját, amely a gyulladáshoz vezető válasz regulátora, így javítja az inzulinrezisztenciát, a glükóztoleranciát. Ez a kedvező hatás a gyulladáscsökkentő, és NO-szint-növelő hatásoknak a következménye, amely inzulinfelszabaduláshoz és energiahasznosításhoz vezet az érintett szövetekben (2).

Béta-blokkolók

A szív- és érrendszer fokozott szimpatikus stimulációja növeli a frekvenciát, a vérnyomást és fokozza a kontraktilitást, így fokozza a myocardium energiaigényét. A béta-blokkolókat (BB) első vonalbeli gyógyszerként javasolják a szívizom-ischaemia kezelésére. Tompítják az adrenerg stimulációra adott cardiovascularis választ, így csökkentik az ischaemiát. Közismertek negatív hatásai, de vannak pozitív metabolikus hatásai is. A BB-kről kimutatták, hogy közvetlenül befolyásolják a szívizom energetikáját, a kardiális mechanikára gyakorolt hatásuktól függetlenül is. A lipolízis elősegítő mechanizmusok közül kiemelkedő a zsírszöveten elhelyezkedő béta-1-receptor stimulálása. Így a béta-blokád a perifériás lipolízis csökkentésével az FFA keringési szintjének csökkenését eredményezi, a szubsztrátverseny során ez a szív energia-anyagcseréjének elmozdulását idézi elő a szénhidrátok nagyobb mértékű felhasználása felé. Ischaemia esetén a BB-k csökkentik az artériás FFA-szintet és fokozzák a szívizom laktátfelvételét. Béta-blokkolás által kiváltott magasabb szénhidrát-felhasználás nagyobb kardiális energiatermelést eredményezhet hasonló oxigénfogyasztás mellett. A jól ismert hemodinamikai hatásuk mellett a BB-k tehát kedvező metabolikus hatásúak ischaemia és szívelégtelenség esetén. Csökken az oxigénfogyasztás, javul az energiahatékonyság. Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a pulzusszámcsökkenés mértéke ezért a BB-k adását követő jobb funkcionális állapot jele, inkább következmény, mint hatásmechanizmus (3). A nem szelektív BB-k, a szelektívhez képest, hatékonyabban mozgatják a teljes test energiasubsztrátfelhasználás-váltását az FFA-ról a glükózoxidációra. Ennek ellenére a szelektív BB-k jobb metabolikus hatása lehet az egyik oka a használatuk során megfigyelt jobb túlélési aránynak (COMET vizsgálat).

A BB-k a TG szérumkoncentrációjának akár 40%-os emelésével és a HDL-C szérumkoncentrációjának hozzávetőlegesen 20%-os csökkentésével rontják a lipidprofilot. Ez nem osztályhatás. A nem szelektív BB-k, amelyek perifériás vasoconstrictiót okoznak a perifériás β -adrenerg receptorok révén, növelik az inzulinrezisztenciát (IR), ami a HDL-C csökkenéséhez és a szérum

TG-koncentrációjának növekedéséhez vezet. Ezzel szemben a kardioszelektív szerek és az értágító tulajdonságú szerek nem növelik az IR-t, sőt a karvedilol szelektív α -1-adrenoreceptor-blokkoló aktivitással is rendelkezik, értágulatot és így az IR csökkenését okozza. A karvedilol metoprolollal és atenolollal szembeni előnye a lipidparaméterekkel szemben kis tanulmányokban bizonyított. A nebivolol, a másik értágító hatású BB semleges, nem fejt ki hatást a lipidprofilra.

Ivabradin

A pulzus fontos meghatározója a szívizom anyagcseréjének. A megnövekedett nyugalmi pulzus a cardiovascularis események és a mortalitás független, módosítható kockázati tényezője. A szívizomsejt energiatartalma fordítottan összefügg a pulzusszámmal, amely a szív energiafogyasztásának fontos meghatározója. A farmakológiailag kiváltott pulzusszám csökkentése szerepet játszik a myocyták energiaszintjének megőrzésében. Az ivabradin a BB-től és kalciumcsatorna-blokkolóktól (CCB) különböző módon csökkenti a frekvenciát. Egérmodellben a megfelelően oxigenált egészséges ex vivo egérszívben a frekvenciakontrollal megőrzi az energiasubsztrát-metabolizmust. Dyslipidaemiás, de ép szívű egér modelljében, metoprolollal összevetve, azonos frekvenciacsökkentés mellett megőrizte a balkamra-funkciót és a glükózmetabolizmust betegségprogressziója ellenére. Van tehát frekvenciától független metabolikus kardioprotektív hatása is (4). Az I_f -csatornák hiperpolarizáció által aktivált ciklikus nukleotidkapuzott (HCN) csatornacsalád tagjai. A HCN4, a fő izoform, a szívsinuscsozóban található. A HCN2 és a HCN4 azonban a kamrai szívizomzatban is kimutatható, különösen szívelégtelenség esetén. Egy állatkísérletben az ivabradin csökkentette az infarktus méretét, függetlenül a pulzusszámcsökkenéstől, és javította a kamrai cardiomyocyták életképességét, feltételezhetően a mitokondriális reaktívoxigénképződés csökkentésével, az ATP-termelés és a kalcium-visszatartó képesség fokozásával.

Kalciumcsatorna-blokkolók

Ezek a gyógyszerek blokkolják a különféle ingerek által kiváltott kalciumbeáramlást a sejtbe, hatásosan tágtják a koszorúér- és perifériás artériákat. A CCB-k által okozott perifériás artériás vasodilatatio azonban reflex-adrenergaktivációt és ennek következtében tachycardiát és érszűkítést is indukálhat. A nettó hemodinamikai és elektrofiziológiai hatás mind a közvetlen, mind a reflexjelenségek összetett kölcsönhatásából származik. Szerkezetileg háromféle kalciumcsatorna-blokkoló létezik: a fenilalkilaminok, a benzotiazepinek és a dihidropiridinek, amelyek specifikus kötődési helyekkel lépnek kölcsönhatásba. A kalciumáramok nagy szerepet játszanak a szívizom és a simaizom sejtjeinek számos alapvető fiziológiai folyamatában. Kardiális hemodinamikai és elektrofiziológiai hatásuk mellett befolyásolhatják a szívizom energetikáját is. Stressz során a kalciumblokkolók által kiváltott magasabb FFA/szénhidrát felhasználási arányt az határozza meg, hogyan képesek befolyásolni a glükóz sejtmembránon keresztül történő transzportját és az intracelluláris kalcium felszabadulását. Valójában a glükóz metabolizmusának hormonális szabályozását egy komplex hormonális kölcsönhatás szabályozza, amelyben catecholaminok, inzulin,

glukagon, pajzsmirigyhormonok és acetyl-kolin vesz részt. A ciklikus adenosin-3,5-monofoszfát, a sejten belüli jelátvitel második közvetítője, stimulálja a szívizom glükózfelvételét, amelyet részben a megnövekedett Ca^{2+} -tranziensek közvetítenek. Mivel az intracelluláris kalcium stimulálja a glükóz felvételét, kimutatták, hogy a kalciumcsatorna-blokkolók elnyomják a fiziológias szívizom glükózfelvételét. Annak ellenére, hogy ezek a gyógyszerek a különböző szívbetegségben szenvedő betegeknél jótékony hatásúak, még mindig nem világos, hogy ezeknek a gyógyszereknek a coronariák hemodinamikájára gyakorolt elsődleges hatása meghaladja-e a szívizom-metabolizmusra gyakorolt másodlagos hatásukat, legalábbis azoknál a betegeknél, akiknek metabolikus zavarai vannak. *Furberg* három randomizált vizsgálat és számos megfigyeléses vizsgálat metaanalízise szerint a dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók használatával járó cardiovascularis események túlzott kockázatát, összehasonlítva más szerekkel, diabeteses vagy praediabeteses hypertoniás betegek körében, bár ezt az első generációs CCB-k kiváltotta reflex tachycardiával magyarázták (5), ez a kedvezőtlen hatás az elhúzó hatású korszerű CCB-k esetében már nem észlelhető. Az ALLHAT vizsgálatban az éhgyomri vércukor nőtt, idősebb hypertoniásoknál, kezeléstípustól (klórtalidon, lizinopril, amlodipin) függetlenül, bár ez a klórtalidon esetében volt a legkifejezettebb. Az olmezartán/amlodipin vs. olmezartán/hidroklorotiazid hatását hasonlították össze metabolikus szindrómában szenvedő hypertoniás betegeknél az OLAS vizsgálatban, ahol az újonnan kialakuló cukorbetegség előfordulása szignifikánsan volt alacsonyabb az olmezartán/amlodipin csoportban. Az adatok ellentmondások, tehát további vizsgálatok szükségesek a különböző CCB-k metabolikus szerepének értékeléséhez szívbetegben, különösen az anyagcserezavarban szenvedő betegek csoportjában.

Nitrátok

A nitrátok szerepe a szívenergia anyagcseréjében nem teljesen ismert, és valószínűleg közvetett. Egyes tanulmányok azt sugallják, hogy a nitrátok növelik a lipid/szénhidrát oxidációs arányát, valószínűleg azért, hogy optimalizálják az energiafelhasználást. Valóban, a nitrátok jótékony hatása a testmozgás által kiváltott ischaemiára mindenképpen kifejezettebb, amikor ezeket a gyógyszereket szisztémásan, nem pedig lokálisan, intracoronariás úton adják. Ezenkívül a nitroglicerinnel nem befolyásolja az izolált patkányszív anyagcseréjét vagy teljesítményét, mindaddig, amíg a pulzusszám, az előterhelés és az utóterhelés állandó marad. Összefoglalva: Mindezek a megfigyelések határozottan arra utalnak, hogy a szerves nitrátok nincsenek közvetlen hatással a szív energia-anyagcseréjére. Továbbra is tisztázandó, hogy finomabb intracelluláris változásokat indukálnak-e.

Alfa-adrenerg-blokkolók

Az alfa-adrenoceptor-antagonisták (más néven alfa-blokkolók) értágulatot okoznak, blokkolva a noradrenalin kötődését a simaizom-receptorokhoz. Az alfa-blokkolókat elsősorban a magas vérnyomás kezelésére használják, általában más gyógyszerekkel együtt. A prazosin, doxazozin viszonylag szelektív alfa-1-adrenoceptor-antagonisták, míg a régebbi gyógyszerek nem szelektívek (fentolamin, fenoxibenzamin). A nem szelektív gyógyszerek a praejunctionalis alfa-2-adrenoceptorok blokkol-

lásával fokozott noradrenalinfelszabadulást eredményezhetnek, ami részben gyengítheti az alfa-1 és az alfa-2-postjunctalis adrenoceptorblokkolás hatékonyságát, és növelheti a pulzusszámot, illetve a kontraktilitást. A plazma adrenalin-koncentrációjának kismértékű növekedése fokozhatja a hyperglykaemiát a glikogénolízis és a glükoneogenezis stimulálása révén, ami potenciálisan negatív metabolikus profil eredményezhet. A szelektív alfa-1-blokkolók ezzel szemben jótékony hatást gyakorolnak a glükóz- és lipidprofilra. Valószínű, hogy a megfigyelt jótékony glükózanyagcsere-hatásokat az endothelialis vazomotoros funkció javulása és a kóros arteriolaris struktúra megfordítása okozza, és ez az alfa-2-adrenerg-receptorokat közvetlenül nem érintő mechanizmus. Az alfa-blokkolók LDL-receptortól független, közvetlen gátlóhatással bírnak a koleszterinszintézisre. A koleszterinszintézis-gátlás hatására a sejtekben az LDL-receptorok száma növekszik, ezáltal fokozódik az LDL-koleszterin felvétele a sejtekbe, és csökken a szérum szintje (6). Egy tanulmányban a doxazozin elnyomta a koleszterin felhalmozódását és az atheroscleroticus plakkok képződését a nyulak aortáiban, és megakadályozta az étrend okozta aortakollagén és faltömeg növekedését anélkül, hogy változott volna a koleszterin, TG, glükóz, FFA és ketontestek szérumkoncentrációja. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy az alfa-1-adrenerg-receptorok részt vehetnek a subintimalis macrophagok simaizomsejt-felvétele és a lipidinfiltráció gátlásában nem adrenerg mechanizmusai révén. Összességében annak ellenére, hogy randomizált klinikai vizsgálatok nem hoztak szignifikáns bizonyítékot, a doxazozinhoz társított inzulin- és lipidanyagcsere-változások végül hozzájárulhatnak a szív-koszorúér-betegség kockázatának csökkentéséhez enyhe magas vérnyomásban szenvedő betegeknél.

Központi szimpatikus inhibitorok

Sok betegséggel együtt jár a szimpatikus aktivitás krónikus emelkedése. A túlpörgő szimpatikus idegrendszer számos szív- és érrendszeri betegségben jelen van, beleértve az ischaemiás szívbetegséget, a krónikus szívelégtelenséget és a magas vérnyomást. A szív védelme a túlzott szimpatikus aktivitástól a BB-terápiával ezekben a betegségekben hasznosnak bizonyult a túlélés szempontjából, így a terápia alapilléreivé váltak. Még hatékonyabb terápiás megközelítés lehet azonban a centrális szimpatikus kiáramlás közvetlen gátlása az α_2 - vagy imidazolinreceptorok stimulálásával a központi idegrendszerben. A klonidin (α_2 - és imidazolinreceptor-agonista) és a moxonidin (szelektív imidazolinreceptor-agonista) hatékonyan csökkenti a szimpatikus idegi aktivitást. A szimpatikus aktivitás krónikus gátlása a moxonidinterápiával kimutatta, hogy csökkenti az FFA-szintet, és jelentősen javítja az inzulinszekréciót, a glükózelebontást és a kulcsfontosságú inzulin jelátviteli intermedierek expresszióját az elhízott hypertoniás állatmodellben. A fentiek alapján úgy vélték, hogy a moxonidin kedvező hatással lehet krónikus szívelégtelen betegeknél, de adásuk megnövekedett mortalitással járt. A katecholaminfelszabadulás csökkenése kiváltotta alacsonyabb pulzus ellenére krónikus szívelégtelenségben a moxonidin növeli az FFA felhasználását és növeli a szívizom oxigénfogyasztását, ez lehet az oka annak, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek hosszú távú vizsgálatai nem csökkentették a mortalitást (7). Ez azt is jelzi, hogy a szívelégtelenségben és más szívbetegségekben a béta-blokkolók domináns hatásmechanizmusa valószínűleg összefügg az egyszerű pulzuscsökkentésen túl fent részletezett egyéb hatásaival is.

Végül a központi szimpatikus kiáramlás gátlása hatással lehet a zsíryanycserére. Van néhány bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a moxonidin javíthatja az atherogen lipidprofil, fokozva az inzulinérzékenységet, és direkt csökkentve a koleszterinszintet.

RAAS-gátlás

A renin-angiotenzin rendszer (RAS) vagy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) egy hormonális rendszer, amely szabályozza a vérnyomást és a folyadék egyensúlyt. Az angiotenzin-II (ATII) fontos szabályozója a szívenergia-anyagcserének és a -funkciónak. Számos olyan mechanizmus ismert, amelyen keresztül a fokozott RAS-aktivitás közvetlenül hozzájárul a kardiális diszfunkció kialakulásához, fenntartásához. Károsítja a szívizomsejtben a mitokondriumot, a reaktív oxigéngyökök számának növelésével, befolyásolja a mitochondrialis oxidatív foszforilációt, a zsírsav-oxidációt, szabályozza a glükóz oxidációját is. Az oxidatív metabolizmus csökkentésével az ATII csökkentheti az ATP-szintet, így veszélyeztetve az ATP-termelést (8). Ezek alapján ATII-gátlás vonzó terápiás megközelítést képvisel. Euglykaemiás inzulin clamp technikával kimutatták, hogy az ATII-gátlás jótékony hatású az inzulinérzékenységre. Valójában az ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-antagonisták (ARB) javítják a bal kamra szisztolés funkcióját és a glükózhomeosztázist. A vázizomzat fokozott véráramlása, a bradikinin felhalmozódása és a hatékonyabb inzulinfelszabadulás állhat a háttérben.

Angiotenzinreceptor neprilizin inhibitor – ARNI

A szakubitril/valzartán nem csökkentette az újonnan kialakuló cukorbetegség kockázatát az enalaprilal összehasonlítva, bár a vizsgálat során az újonnan felismert diabeteses betegek száma nagyon kicsi volt (PARADIGM-HF). Vannak adatok ugyanakkor, hogy a szakubitril/valzartán javítja a glükóz metabolizmusát szív-élgtelenségben és cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

Tiazid diuretikumok

A tiazid diuretikumokat széles körben alkalmazzák magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelésében, annak ellenére, hogy közismerten számos vascularis és anyagcsere-rendellenességet idéznek elő, amelyek növelik a KV rizikót. Rontják az endotheldiszfunkciót, fokozzák a vascularis oxidatív stresszt, kedvezőtlen lipidprofil, inzulinrezisztenciát, diabetes mellitust, hypokalaemiát, hyperurikaemiát idéznek elő, aktivizálják a szimpatikus és a RAAS-rendszert.

A már említett ALLHAT vizsgálatban a 2-es típusú diabetes kialakulásának szignifikáns növekedését figyelték meg tiaziddal kezelt betegeknél más kezelési csoportokhoz (klortalidon, amlodipin és lizinopril) képest (11%, szemben 9,3% és 7,8%, négyéves incidenciáknál). Az a fő érv, hogy ezek az anyagcserehatások nem jelentik a KV események nagyobb gyakoriságát, és hogy a tiazidok, mint a hipertónia kezdeti terápiája a kedvezőbb KV végpontok reményében ajánlhatók idősebb, magas vérnyomású felnőtteknél még metabolikus szindróma esetén is. De megfontolandó, hogy az antihypertenzív kezelés egész életen át tart, a magas vérnyomás és a metabolikus szindróma tómbol, és egyre több serdülőnél jelentkezik elhízás és hipertónia. Érdemes aggodni a tiazidterápia hosszú távú következményei miatt, különö-

sen úgy, hogy a tiazidoknak a vérnyomáscsökkentésen túl nincs vazoprotektív hatásuk. Ha ACE-gátlóval együtt adják, a tiazidok eltörlik az előbbieket antiatheroscleroticus hatásukat. A tiazid diuretikus terápia okozta hyperurikaemia és a hypokalaemia súlyosbítja a metabolikus szindrómát, növelve a cukorbetegség kialakulásának kockázatát. A hypokalaemia és a glükózintolerancia közötti szoros kapcsolatot figyeltek meg 59, tiazid klinikai vizsgálat metaanalízise során (9). Az eredmények egyértelműen arra utalnak, hogy a tiazidok által kiváltott hypokalaemia rendezése csökkentheti a glükózintoleranciát és esetleg a cukorbetegség kialakulását. Ugyanakkor egyetlen prospektív klinikai vizsgálat sem számolt be a diabeteskialakulás kockázatáról a szérumkálium-koncentráció függvényében. A tiazid diuretikus terápia hosszú távú hatásai a glükózmetabolizmusra és az ebből adódó káros KV, cerebrovascularis és vesehatások nem nyilvánulnak meg, a klinikai vizsgálat viszonylag rövid időtartama alatt. Az újonnan kialakuló DM előfordulását gyakoribbá teszik, de a káros KV következmények nem jelentkeznek egy három-öt éves vizsgálat során. Az energia-anyagcserén kívül a diuretikumok jelentős hatással vannak a csont ásványi sűrűségére és a törés kockázatára. A tiazidok befolyásolhatják a vesét, a beleket és a csontokat, és ezáltal modulálhatják a kalcium homeosztázisát. A vesében gátolják a distalis tubulusban a tiazidérzékeny nátrium-klorid-transzportert, és natriureticus és kalciummegtakarító hatást fejtenek ki. A bélben fokozzák a kalciumfelvételt és elnyomják a mellékpajzsmirigy-hormon szekrécióját. Összességében a tiazidok körülbelül 40%-kal csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztását. Közvetlen hatást gyakorolnak ugyanakkor a csontra azáltal, hogy serkentik az osteoblastdifferenciálódást és a csontásvány képződését. Így a tiazidok vese- és bélhatásuktól függetlenül is képesek pozitív homeosztatis hatást kifejteni a csontokra. Ezen mechanizmusok révén a tiazid diuretikumok növelik a csont ásványianyag-sűrűségét, vagy meggátolják annak csökkenését férfiaknál és nőknél egyaránt, és ez obszervációs vizsgálatok alapján a törés kockázatának csökkenésével jár. Idősebb, osteoporosis vonatkozásában veszélyeztetett populáció esetén alkalmazásuk kedvező lehet (10).

Kacsdiretikumok

A kacsdiretikumok a nátrium-, kálium- és kloridtranszporterek szelektív gátlásával növelik a nátrium-klorid vizelettel történő kiválasztását a Henle-kacsban és a distalis nephronban. Elősegítik a nátrium és a víz kiválasztását a vesén keresztül, és enyhítik a túlzott nátrium- és vízvisszatartást. A kacsdiretikumokkal végzett kezelés jelentősen megnövekedett vizeletürítésével, valamint a parathyreoid hormon és az 1,25-dihidroxi-D-vitamin szérumkoncentrációjának növekedésével jár. A furoszemiddel történő hosszú távú kezelés ugyanis hypocalcaemiát okoz, ami a PTH emelkedését és az alkalikus foszfatáz szérumkoncentrációjának növekedését eredményezi, a csontok gyorsított átalakulását okozza.

Mineralokortikoidreceptor-antagonisták

A spironolakton és az eplerenon blokkolják az aldoszteron káros hatásait, amelyeket a mineralokortikoidreceptor közvetít, így hatékonyak magas vérnyomás, különösen a rezisztens hipertónia kezelésében, valamint a morbiditás és a mortalitás

kockázatának csökkentésében szívelégtelenségben szenvedő betegeknek. A spironolakton káros hatásokkal is bír a glükóz- és a lipidhomeosztázisra. A negatív hatás egyik lehetséges oka az a tény, hogy a spironolakton növeli a kortizol szérumkoncentrációját a glükokortikoidreceptorok blokkolása révén. A kortizol mint glükokortikoid, emeli a vércukorszintet a fokozott lipolízis és a glükoneogenezis révén. Az eplerenon viszont mint szelektív MRA, nagyon alacsony aktivitással rendelkezik más szteroidreceptorokkal szemben. Nem gátolja a mellékvesesejtek aldosteron- vagy kortizoltermelését, és nem befolyásolja a glükózmetabolizmust. A különböző MRA-k sokféle populációban a glükózhomeosztázisra gyakorolt hatását értékelő prospektív és megfigyelési tanulmányok közelmúltban készült metaanalízise valóban megerősítette, hogy a spironolakton megváltoztathatja a glykaemiát, míg az eplerenon nincs hatással a glükózhomeosztázisra (11). Ezzel összecseng, hogy az eplerenon nem fokozta az újonnan kialakuló cukorbetegség rizikóját krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknek az EMPHASIS-HF vizsgálatban.

Amiodaron

Az amiodaron egy III. csoportba tartozó antiarhythmias gyógyszer, amely meghosszabbítja az akciós potenciál időtartamát és a refrakter periódust. Először antiischaemiás szerként alkalmazták értágító tulajdonságai miatt. Ezek a hatásokon és a pajzsmirigyre gyakorolt mellékhatásain túl közvetlen celluláris metabolikus hatásokat is kivált, amely magyarázza az antiischaemiás hatását. A máj steatosisát képes fokozni, a trigliceridfelhalmozódás miatt. Az amiodaron lipofil és könnyen átjuthat a mitokondriális külső membránra. A külső mitokondriális membránra elhelyezkedő mitokondriális karnitin-palmitoil-transzferáz-1-et (CPT-1) is gátolja. A gyógyszer progresszív felhalmozódása a mitokondriumban fokozatosan csökkenheti a sejtlégzést, és csökkentheti a zsírsavak mitokondriális béta-oxidációját, és ennek következtében az egész májmitokondriumban jelentősen csökken az ATP-képződés, ezért az amiodaron, a jelenlegi terápiás indikáción kívül, mint antiarhythmias szer, fontos metabolikus hatásokat is eredményez, amelyek elsődleges fontosságúak lehetnek antiischaemiás hatásának meghatározásában. Hogy ezek a hatások végül javítanak-e a bal kamra szisztolés funkcióján és a prognózison, nem tisztázott. Az amiodaron növeli a plazma koleszterinszintjét is dóziszfüggő módon. Attól eltekintve, hogy hypothyreosist is generálhat, ez a hatás legalább részben az LDL-receptorok számának csökkenésének tudható be (12).

Szotalol

A szotalol egy nem szelektív kompetitív BB, amely III. csoport antiarhythmias, amiodaronszerű tulajdonságokkal is rendelkezik. Egy vizsgálatban a szotalolt a hidroklorotiaziddal kombinálva hasonlították össze a hidroklorotiazid és az ACE-gátló kombinációval: mindkét kombináció hosszú távú alkalmazása káros hatással volt a lipid- és glükózanyagcserére. A diuretikum/BB kombinációnak kedvezőtlenebb hatása volt a lipid- és glükózanyagcserére hosszú távú terápia után. A vizelethajtó/ACE-gátló kombináció lipidanyagcserére gyakorolt hatása kevésbé volt hangsúlyos, a glükózanyagcserére nem gyakorolt káros hatást. Az ACE-gátló komponens azonban nem tudta teljesen ellensúlyozni a vizelethajtó káros metabolikus hatásait. Valószínű, hogy a szotalol nega-

tív additív metabolikus hatásai a béta-blokád metabolikus farmakológiai kombinált tulajdonságainak és ennek a gyógyszernek az amiodaronszerű komponenseinek tulajdoníthatók.

Három, széles körben alkalmazott antiarhythmias gyógyszer, a digoxin, propafenon és flekainid alkalmazásával kapcsolatban nem számoltak be jelentős metabolikus hatásról.

Nem frakcionált heparin

A nem frakcionált heparin az antitrombin III (ATIII) enzim inhibitorhoz kötődik és aktiválja azt. Az aktivált ATIII ezután indirekt módon inaktíválja a trombin és a véralvadásban szerepet játszó egyéb proteázokat, nevezetesen az aktivált X. faktort. Ezen előnyös hatások ellenére beadása növeli a keringő FFA szintjét is, ami hátrányosan befolyásolhatja a szívizom energetikáját, különösen az ischaemia alatt. A nagy dózisú heparin – akut cardiovascularis körülmények között gyakran elért koncentrációk mellett is – növelheti a thrombocytáaggregációt, és patkánykísérletben igazoltan ronthatja a NO-termelést és a vazomotilitást. Ezek a megfigyelések azt sugallják, hogy nagy dózisa a NO-termelésének befolyásolásával protrombotikus hatást fejthet ki és negatívan befolyásolhatja a szívizom perfúzióját. Csökkenti az ischaemiás küszöböt a szív koszorúér-betegségben szenvedő betegeknek, valószínűleg az FFA-fel szabadulás fokozásával (13). Adagolása az endothelialis és a máj-lipoproteinlipáz (LPL) fel szabadulását idézi elő, ezáltal elősegítve a chylomikronokban a triglicerid hidrolízisét és a nagyon kis sűrűségű lipoproteinek nem észterezett zsírsavvá (NEFA) és monoacil-glicerinné történő átalakulását. Ez tovább ronthatja az ischaemiás szívizom anyagcsere-környezetét. Az exogén zsírsavak, a szívizom fő metabolikus üzemanyagai aerob körülmények között, de károsak az oxigénhiányban, mivel jelenlétük csökkenti a glükóz metabolizmusát, és tovább növeli a hosszú szénláncú acilészterek felhalmozódását a myocytákban. A lipidek felhalmozódása és degradációja hozzájárulhat az érfal sérülésének progressziójához.

Sztatinok

Csökkentik a koleszterinszintet a máj koleszterintermelésében központi szerepet játszó HMG-CoA reduktáz gátlásával. A sztatinok az atheroscleroticus cardiovascularis betegségek bázis-terápiájához tartoznak. Az endothelialis diszfunkció és az IR kapcsolata arra utal, hogy az endotheldiszfunkciót javító terápiák egyidejűleg javítják az inzulinérzékenységet. Annak ellenére, hogy az endothelfunkció jelentősen javul a sztatin által és a proinflammatorikus markerek szintje csökken, a sztatinok vagy nem változtatják meg az inzulinérzékenységet, vagy inkább elősegíthetik az IR kialakulását. Ennek oka a sztatinok pleiotrop hatása lehet, amelyek különféle mechanizmusok útján IR-t okoznak, ami nincs összefüggésben az endotheldiszfunkcióval (14). A különféle sztatinok különböznek a metabolikus hatásokban, beleértve a HMG-CoA reduktáz gátlását, az izoprotenoidszintézist, a kalciumfelszabadulást, a glükóztranszportot, az inzulinszekréciót vagy az inzulinrezisztenciára gyakorolt hatásokat. Összességében a sztatinterápia a diabetes kialakulásának kissé megnövekedett kockázatával jár, de mind abszolút értelemben, mind a koszorúéresemények csökkenésével összehasonlítva alacsony a kockázat. A klinikai vizsgálatok potenciális különbségeket mutatnak be az egyes sztatinok között, a pravasztatin csökkenti a cukorbetegség

kialakulásának kockázatát, míg az atorvasztatin, a rozuvasztatin és a szimvasztatin a kockázat szignifikáns növekedését okozza. A tiazidokhoz hasonlóan a sztatinok hosszú távú hatása a glükózanyagcserére és az ebből fakadó káros KV hatásokra hosszabb idő alatt fog nyilvánulni, mint a klinikai vizsgálatok viszonylag rövid időtartama. Valójában a cukorbetegség káros KV hatásainak kialakulásához 10-15 év kell. A sztatinnal társított diabetes mellitus kockázata valójában hosszabb idő alatt minimalizálhatja vagy szüntetheti meg a sztatinok jótékony hatásait

A koleszterin az összes szteroidhormon fő vegyülete, beleértve a tesztoszteront és az ösztrogént is. A sztatinok a szérumszintézis-koncentráció csökkentésével befolyásolhatják az adrenocorticalis hormonok és nemi szteroidok termelését. A sztatinok dózisdependens módon csökkentik a tesztoszteronszintet – ez KV kockázati tényező (15). Epidemiológiai adatok azt mutatták, hogy az alacsony tesztoszteronkoncentráció a szérumban növeli a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának kockázatát. Mivel az alacsony tesztoszteron csökkenti a lipolízist és növeli a zsigeri zsír felhalmozódását, így indokolt feltételezni, hogy az alacsony tesztoszteron legalább részben a glykaemiás kontroll romlását okozza ezzel. A sztatinok hatása az ösztrogénekre nem tűnik olyan negatívnak, mint a tesztoszteronra. A menopauzához közeli vagy annak idején lévő nőknél végzett vizsgálatban az endogén ösztrogén szintjét nem befolyásolta a pravasztatin.

Tekintettel a metabolikus betegségek, köztük a cukorbetegség, az elhízás és a metabolikus szindróma, valamint a hyperlipidaemiával összefüggő KV betegségek gyakori halmozódására, fontos megérteni a különféle sztatinokkal történő terápiák lehetséges metabolikus kockázatait és előnyeit. Természetesen a közepes vagy magas cardiovascularis rizikóban vagy fennálló cardiovascularis betegségben szenvedő betegek klinikai gyakorlata jelenleg nem változhat. Figyelembe véve a sztatinterápia széles körű alkalmazását mind az elsődleges, mind a másodlagos prevencióban, az általános populációban, a klinikusnak tisztában kell lennie ezekkel a lehetséges káros hatásokkal. Az egyes sztatinok különböző metabolikus hatásainak feltárására irányuló további vizsgálatok nagyon üdvöztetőek lennének.

Trimetazidin

Piperazinszármazék, metabolikus hatású antiischaemiás gyógyszer. Fő hatásmechanizmusa az oxidatív foszforiláció gátlásához kapcsolódik, az energiatermelést a zsírsavról a glükózoxidációra helyezi át. Ezt a jótékony metabolikus alkalmazást főként a hosszú láncú 3-ketoacil-koenzim A-tioláz (3-KAT) aktivitásának szelektív blokkja okozza, amely a béta-oxidációban részt vevő utolsó enzim. Kimutatták, hogy megőrzi a foszfo kreatin és az ATP intracelluláris szintjét az elégtelenül működő szívben és jelentős jótékony hatást fejt ki ischaemiás és nem ischaemiás bal kamrai diszfunkció esetén. Legjobban cukorbeteg ischaemiás cardiomyopathiájában fejt ki kedvező hatását. Az ischaemiás szívizomban a trimetazidin által csökkentett intracelluláris acidosis nemcsak a szívizmot, hanem az endothelialis membránokat is befolyásolhatja. Az endothelfunkció javításával gátolhatja az endothelinfelszabadulást, amely az endothelium és az inzulinérzékenység szoros kapcsolatát szem előtt tartva növeli az inzulinérzékenységet, így a trimetazidin javíthatja az általános glükózanyagcserét is. Az IR a legtöbb szívbetegségben szenvedő cukorbetegnél súlyosodik a betegség progressziója során.

A glükóz rendelkezésre állása, valamint a cardiomyocyták és a vázizmok glükózmetabolizáló képessége jelentősen csökken. A trimetazidin a zsírsav-oxidáció gátlásával serkenti a teljes glükózfelhasználást, beleértve a glikolízist és a glükózoxidációt is, ezáltal javítja a szív munkájának hatékonyságát, és javítja a perifériás glükóz extrakcióját és felhasználását is.

Összefoglalás

A legtöbb rutinszerűen alkalmazott cardiovascularis gyógyszernek van metabolikus hatása is, amely vagy előnyös, vagy káros. A metabolikus hatások lehetnek perifériásak és/vagy közvetlenül befolyásolhatják a szív metabolizmusát. A kardiológusoknak és a szív- és érrendszeri betegeket gondozó orvosoknak tisztában kell lenniük a klinikai gyakorlatban alkalmazott főbb gyógyszerek mellékhatásaival. A bizonyítékokon alapuló orvoslás figyelembe veszi a gyógyszereknek a viszonylag rövid időtartamú klinikai vizsgálatok során a kemény végpontokra gyakorolt jótékony hatásait, de nem zárható ki, hogy hosszabb idő után ezek a jótékony hatások vagy megszűnnek, vagy erősödnek a gyógyszerek metabolikus hatásának köszönhetően. A jövőbeni vizsgálatokban figyelni kell az anyagcserére gyakorolt specifikus hatásokra is, hogy jobban meghatározzák azok alkalmazhatóságát különböző metabolikus kockázatú szívbetegekben.

Irodalom

1. Fragasso G. Metabolic effects of cardiovascular drugs. *Trends Cardiovasc Med* 2019;3:176-87. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.08.001>
2. Steinberg GR, Dandapani M, Hardie DG. AMPK: mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs? *Trends Endocrinol Metabol* 2013;24:481-7. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.06.002>
3. Fragasso G, Salerno A, Margonato A. Heart rate reduction is probably not the main beneficial mechanism by which beta blockade improves outcome in patients with systolic chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:506-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.043>
4. Kleinbongard P, Gedik N, Witting P, Freedman B, Klöcker N, Heusch G. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. *Br J Pharmacol* 2015;172:4380-90. <https://doi.org/10.1111/bph.13220>
5. Pahor M, Furberg CD, Psaty BM. Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998;351:689-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78489-0)
6. D'Elletto RD, Javitt NB. Effect of doxazosin on cholesterol synthesis in cell culture. *Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(Suppl 2):S1-4. <https://doi.org/10.1097/00005344-198900132-00002>
7. Mobini R, Jansson PA, Bergh CH, et al. Influence of central inhibition of sympathetic nervous activity on myocardial metabolism in chronic heart failure: acute effects of the imidazoline 11-receptor agonist moxonidine. *Clin Sci* 2006;110:329-36. <https://doi.org/10.1042/CS20050037>
8. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* 2014;171:2080-90. <https://doi.org/10.1111/bph.12475>
9. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219-24. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa>
10. Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insight into osteoporosis. *Endocrine* 2014;46:397-405. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0167-4>
11. Korol S, Mottet F, Perreault S, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8719. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008719>
12. Lakhdar AA, Farish E, Hillis WS, Dunn FG. Long-term amiodarone therapy raises serum cholesterol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:477-80. <https://doi.org/10.1007/BF00315226>
13. Fragasso G, Leonardo F, Piatti P, et al. Detrimental effects of high dose heparin administration on ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2000;1:407-11.
14. Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98-107. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.008>
15. De Keyser CE, de Lima FV, de Jong FH, et al. Use of statins is associated with lower serum total and non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone levels in male participants of the Rotterdam Study. *Eur J Endocrinol* 2015;173:155-65. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1061>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Lupus nephritis, 2022

CZIROK Szabina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Nefrológia Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egyik leggyakoribb szervi manifesztációja a lupus nephritis (LN), amelynek kialakulása az SLE-s betegek magasabb morbiditásával és mortalitásával jár. A glükokortikoidok (GC), a ciklofoszfamid (CYC) és a mikofenolat-mofetil (MMF) alkalmazása, illetve a konzervatív nefroprotektív kezelés a betegség lefolyását ugyan jelentősen javította, de az elmúlt 20 évben a vesevégpontú adatok és halálzási rizikó ebben a betegcsoportban érdemben nem változott. Továbbá nem elhanyagolható a standard immunmoduláló terápia részeként alkalmazott gyógyszereink mellékhatása sem.

Számos belgyógyászati betegségben (például hypertonia, diabetes) a patomechanizmus jobb megismerése lehetőséget adott több támadáspontot célzó, hatékonyabb és kedvezőbb mellékhatásprofilú kezelésekre alkalmazására, kombinálására. Ezért hát nem meglepő, hogy az immunológia fejlődésével párhuzamosan, az SLE molekuláris mechanizmusának jobb megismerésével, új célzott, kombinált kezelési formák szélesíthetik a terápiás palettát. Az immunmoduláló kezelés mellett, a krónikus veseelégtelenség progressziójának lassítása céljából is új hatásmechanizmusú gyógyszer vált elérhetővé.

Jelen összefoglaló közleményünk célja, hogy a rendelkezésünkre álló új ismereteket röviden összegezve segítséget nyújtson a klinikusoknak a mindennapi gyakorlatban az LN-es betegek ellátásában, a hatékonyabb és egyénre szabott terápiás lehetőségek megválasztásában.

Kulcsszavak: *lupus nephritis, autoimmunitás, patomechanizmus, standard terápia*

Lupus nephritis, 2022

Czirok Sz, Dolgos Sz.

Summary – The lupus nephritis (LN) is one of the most frequent manifestation of SLE which causes higher morbidity and mortality of the patients if it appears. Although the use of glucocorticoids, cyclophosphamide and mycophenolat mofetil and the protection of the kidney with conservative therapy has significantly improved the outcome of the disease, but the long-term renal outcome and risk of death from LN have not changes over the last 20 years. Furthermore, the side effect of our medications used as part of the standard immunomodulatory therapy are not negligible.

The better understanding of the pathomechanism of different medical conditions (hypertension, diabetes mellitus etc.) has helped to combine medications with different therapeutic targets which result more effective and favorable side-effect profile therapy. Therefore, it is not surprising that, in parallel with improvement of the immunology, with better knowledge about the pathomechanism of SLE can lead to the new combined, targeted treatments which have broadened the therapeutic options. In addition to the immunomodulatory therapy, a drug with new mechanism of action has become available to slow the progression of chronic kidney diseases.

The purpose of this summary is to briefly summarize the current knowledge available and assist clinicians in the daily practice of patients with LN to give suggestion for more effective and personalized therapeutic options.

Keywords: *lupus nephritis, autoimmunity, pathomechanism, standard therapy*

Bevezetés

Az autoimmun betegségek egyik típusos formája a szisztémás lupus erythematosus (SLE), ahol az endogén nukleáris antigének iránti tolerancia elvesztésével számos, különböző szövetet célzó, kóros immunválasz alakul ki. Veseérintettség a betegek 20-60%-ában jelenik meg, amely ezáltal az egyik leggyakoribb szervi manifesztációt is jelenti lupusban (1, 2). Az autoimmun folyamat érintheti a vese

minden szövettani egységét (glomerulus, tubulus, vasculatura), de legáltalánosabb formája a hat különböző osztályba sorolt glomerulonephritis, a lupus nephritis (LN). Kialakulása az SLE-s betegek magasabb mortalitásával és morbiditásával jár együtt (1, 3).

Az SLE-s betegek jelentős részében az LN kialakulása a betegség diagnózisa után három-öt éven belül várható, de nem szokatlan a megjelenése ennél hosszabb betegségtartam után, illetve sok esetben az LN az SLE elsődleges manifesztációja (3, 4).

Levelező szerzők:

Dr. Czirok Szabina,
Szent Margit Kórház,
Nefrológia Osztály;
1032 Budapest, Bécsi út 132.
E-mail: szabina.czirok@gmail.com

Dr. Dolgos Szilveszter,
Szent Margit Kórház,
Nefrológia Osztály;
1032 Budapest, Bécsi út 132.
E-mail: dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.004>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):28-37.

Kialakulásának rizikófaktorai a fiatalabb életkor (juvenilis SLE-ben 60-82%, felnőttkori SLE-ben 34-53%), a férfi nem (férfiakban 27-75%, nőkben 16-52%) és a nem kaukázusi népcsoport-hoz tartozás (afroamerikaiakban 34-51%, hispán betegekben 31-49%, ázsiai populációban 33-82%, kaukázusi népcsoportban 14-23%) (3-6). Az afroamerikai és hispán betegeknél gyakoribb a súlyosabb lefolyás és a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulása, amelynek hátterében részben genetikai, részben szocioökonómiai faktorok játszhatnak szerepet (4).

A veseérintettség komplett remissziójának elérése a vese-funkció 10 éven belüli megőrzését 92%-ra, a részleges remisszó pedig 43%-ra javítja, a kezelésre nem reagáló betegeknél észlelhető 13%-ról (4).

Az elmúlt 45 év terápiás sikerei ellenére az utóbbi két évtizedben az LN-es betegekben a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulása érdemben nem változott (10-30%) és az öt éven belüli mortalitás (5-25%) is magasabb maradt (1, 3, 4, 7).

Ezen mutatók alapján az általános gyakorlatban alkalmazott gyógyszereink, mint a glükokortikoidok (GC), a ciklofoszfamid (CYC) és a mikofenolat-mofetil (MMF) nem minden esetben elég hatékonyak, vagy esetenként a kezdeti jó terápiás válasz után alakul ki fellángolás. Nem elhanyagolható a morbiditás és mortalitás szempontjából a kezeléshez társuló mellékhatások (infekció, osteoporosis stb.) szerepe sem (3).

Az immunológia fejlődésével, az autoimmun betegségek és köztük az LN genetikájának és patofiziológiájának jobb megismerésével új, célzott kezelési lehetőségek jelennek meg, amelyek alkalmazása hatékonyabb és egyénre szabott terápiára ad lehetőséget.

Lupus nephritis patogenezise

Az LN egyike az SLE számos manifesztációjának, így a rizikófaktorai nagyrészt megegyeznek az SLE-rizikófaktorokkal.

A genetikai predispozíció jelentőségét támasztja alá, hogy az SLE-s betegek elsőfokú rokonainál nagyobb az SLE és egyéb autoimmun betegségek előfordulása. Egyes, főként a korai megjelenésű lupusos esetekben ugyan sikerült egy konkrét génnel kapcsolatba hozni a betegség kialakulását – DNS clearance (például DNase-I, DNase- γ , DNase-III stb.), komplement útvonal (C1q és C4), FASL génjei –, de az esetek döntő többségében a betegség megjelenése poligenetikus hátterű (1, 3). Az SLE-ben – és általában az autoimmun megbetegedésekben – megfigyelt női dominancia magyarázata az X-kromozómán megjelenő immunfunkciót szabályozó gének duplikálódása lehet.

Az immuntolerancia elvesztésében olyan környezeti faktorok szerepelnek, mint a dohányzás, ipari szennyezés, peszticidek, hormontartalmú gyógyszerek, UV-sugárzás és a fertőzések. Mint további nem genetikai faktor, a bélmikrobióta szerepéről számos vizsgálat van folyamatban (3, 8).

A fenti tényezők a veleszületett és az adaptív immunválasz zavarát okozva járulnak hozzá a lupusbetegség patogeneziséhez. Jellemzően antitestek képződnek nukleáris és celluláris antigének ellen, amelyek a vesében immunkomplexek kialakulásához és felhalmozódásához vezetnek. Az immunkomplexek lerakódhatnak a keringésből vagy képződnek in situ a glomerulusban, ha az antitest célpontja primeren glomerularis antigén (például annexin 2) vagy apoptózis során felszabaduló, nem megfelelően eltakarított sejttermék (például kromatin).

Az intraglomerularis immunkomplexek a komplementrendszer és a leukocyták Fc-receptor közvetítette aktivációjával hozták létre a gyulladást és károsodást a vesében.

Az aktivált T- és B-sejtek interakciójával esetlegesen autoreaktív antitesteket termelő interstitialis plazmasejtek halmozódhatnak fel a vese tubulointerstitiumában. A vese-specifikus autoimmunitást fokozza a plazmasejtek által termelt interferon- α (IFN- α) és az interstitiumban található residuális macrophagok aktivációja, amelynek következtében a vese nemcsak elszenvedője az autoimmunitásnak, hanem aktív tényezőjévé is válik annak fenntartásában (4, 8).

Az autoantitest-termelés oka a B-sejt-tolerancia károsodása. Élettani helyzetben a humán regulátoros T-sejtek kontrollálják a veleszületett és az adaptív immunrendszer működését, és ezáltal a B-sejtek autoantitest-termelését. SLE-ben a regulátoros T-sejtek mennyisége és funkciója csökkent.

Az autoreaktív B-sejtek saját antigéneket dolgoznak fel és mutatnak be a T-sejteknek, elősegítve ezzel a proinflammatorikus citokinprofil (T_H1-citokinek) kialakulását. T_H1 típusú citokinek (például IL-2, IFN- γ) jelentős mennyiségben expresszálódnak az LN-es vesében és fokozzák a gyulladós folyamatot a macrophagok, a komplement és az Fc-receptorok aktivációjával.

Az autoreaktív C1q és C3b elleni autoantitestek és az alacsony affinitású Fc γ -receptorok kifejeződése, a leukocyták által biztosított immunkomplex-eltávolítás károsodását okozzák.

Az immunkomplexek kapcsolódása az alacsony affinitású Fc γ -receptorokon aktiválja a leukocytákat. Az aktivált neutrophilek és macrophagok direkt károsítják a vesét oxigén-szabadgyökök és proteolitikus enzimek felszabadításával.

Az apoptotikus neutrophilekből felszabaduló kromatinállomány hálózatot képez (neutrophil extracellular net – NET). A NET autoantigéneket köt meg és stimulálja a dendritikus sejtek IFN- α -szekrécióját, felerősítve ezzel a vesében zajló autoimmun folyamatokat (1, 3, 4, 9).

Az LN kialakulását és a vesében zajló autoimmun folyamatok egyszerűsített sémáját mutatja be az 1. és 2. ábra.

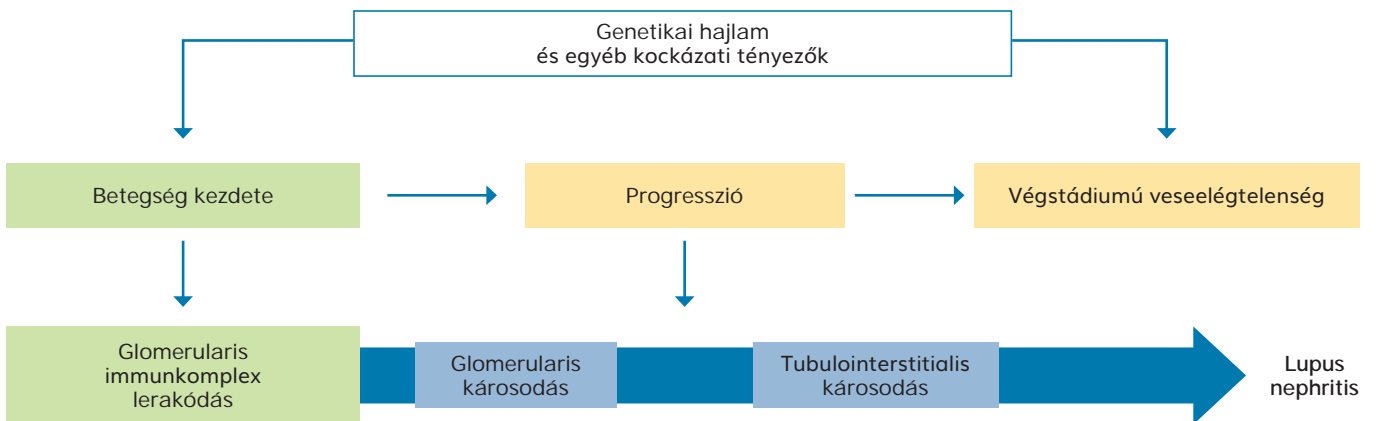
Diagnózis

Az LN klinikai megjelenése és az észlelt laboratóriumi eltérések a vesebetegségek bármely formáját magukra ölthetik a tünetmentes „silent” LN-től (normális vizeletüledék és vese-funkció, proteinuria hiánya) a súlyos proteinuriával és nephrosisszindrómával (3,5 g feletti proteinuria) vagy nephritisszindrómával járó formákon keresztül az akut veseelégtelenséggel járó rapidan progrediáló glomerulonephritis (RPGN) szindrómáig. A leggyakoribb azonban mégis az enyhe proteinuriával és/vagy haematuriával, illetve esetenként leukocyturiával jelentkező veseérintettség. A vizeletüledék lehet „aktív”, amely megjelölés acantocyták vagy vörösvértest-cilinderek jelenlétére utal. Esetenként pedig előfordulhat, hogy a beteget már csak az előrehaladott vesebetegséggel vagy hypertóniával észleljük, mint elsődleges LN-manifesztáció (3).

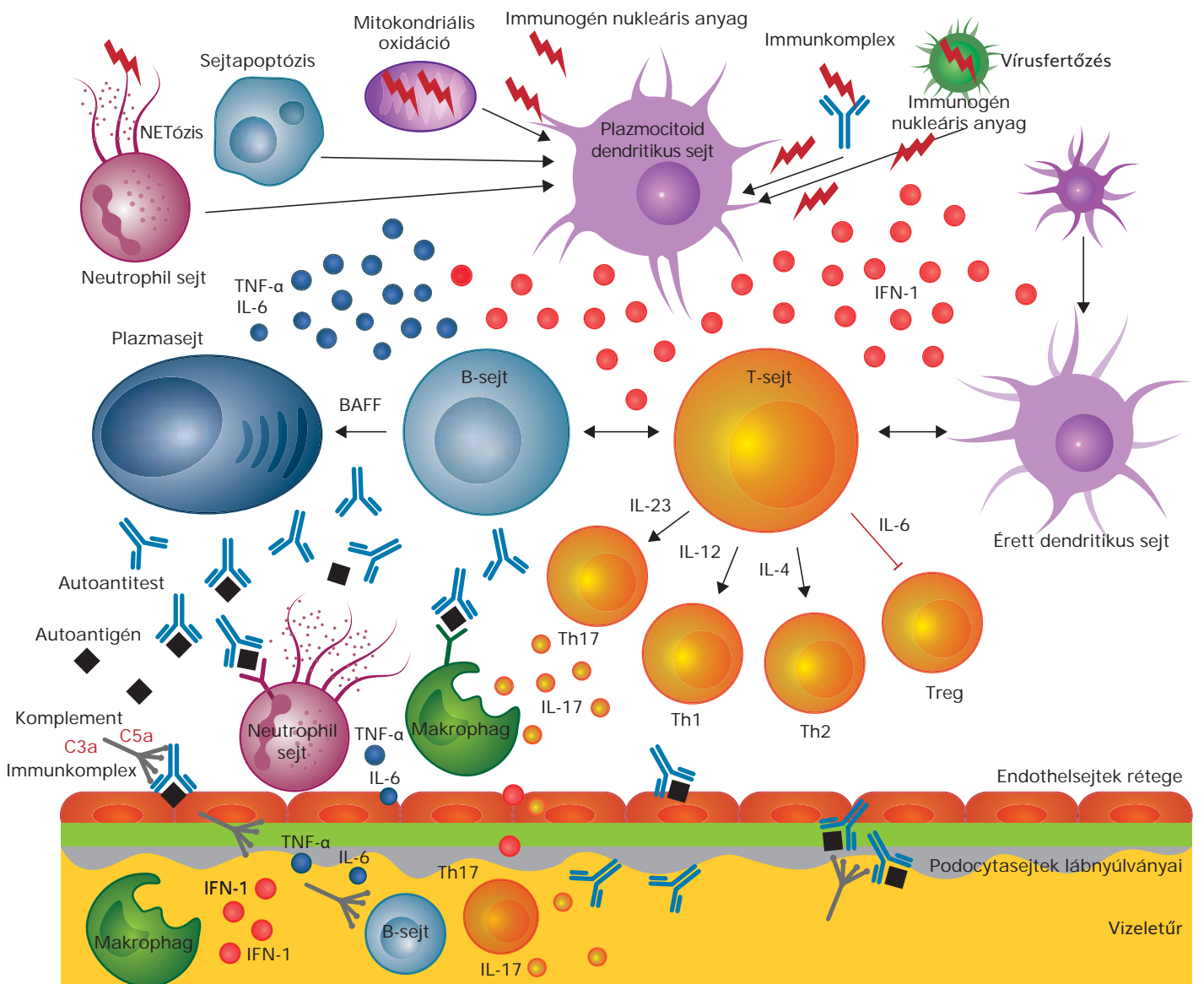
A klinikai megjelenés széles spektruma miatt kell rendszeresen szűrni a lupusos betegeket a veseérintettség kialakulása irányába.

Az SLE-s betegek betegségaktivitásának felméréséhez használt Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) alapján veseérintettséget mutat, ha a vizeletüledékben szemcsés vagy vörösvértest-cilinderek láthatók, vagy egyéb

1. ábra. Lupus nephritis kialakulása



2. ábra. A lupus nephritis patogenezise



okkal (például vesekő, infekció) nem magyarázható ≥ 5 /HPF vörösvértest vagy ≥ 5 /HPF fehérvérsejt jelenik meg, illetve a napi fehérjeürítés a 0,5 g-ot meghaladja. Ez utóbbi mérésére a 24 órás vizeletgyűjtés mellett, praktikussági szempontok miatt, több központban már a reggeli első vagy random vizeletből meghatározott fehérje-kreatinin hányadost alkalmazzák.

Amennyiben a veseérintettség felmerül, vesebiopszia elvégzése szükséges (10). Ennek fontosságát hangsúlyozza a 2019-ben megjelent European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR SLE klasszifikációs kritériumrendszer, amelyben a pozitív ANA-szűrés, mint alapkritérium teljesítése esetén a biopsziával igazolt proliferatív LN (2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [ISN/RPS] klasszifikáció alapján III. vagy IV. osztályú) önmagában elég az SLE-klasszifikációhoz (3, 11).

Vesebiopszia

Az LN diagnózisának az „aranystandarja” a szövettani értékelés. Jelenleg csak az alapján kaphatunk képet az észlelt klinikai szindróma (proteinuria és/vagy vizeletüledék-eltérés) hátterében zajló patológiai folyamatról, a gyulladós aktivitás kiterjedéséről és a már irreverzibilis károsodás mértékéről. Az így nyert információ alapvetően meghatározza az SLE-irányú terápiás döntést,

illetve segít kizárni vagy azonosítani egyéb, nem lupushoz kapcsolódó, de LN klinikai képét utánzó betegségeket, mint az IgA-nephropathia, diabeteses nephropathia, antifoszfolipid (aPL) antitest asszociált nephropathia, hipertenzív nephrosclerosis és vékony bazálmembrán betegség (3).

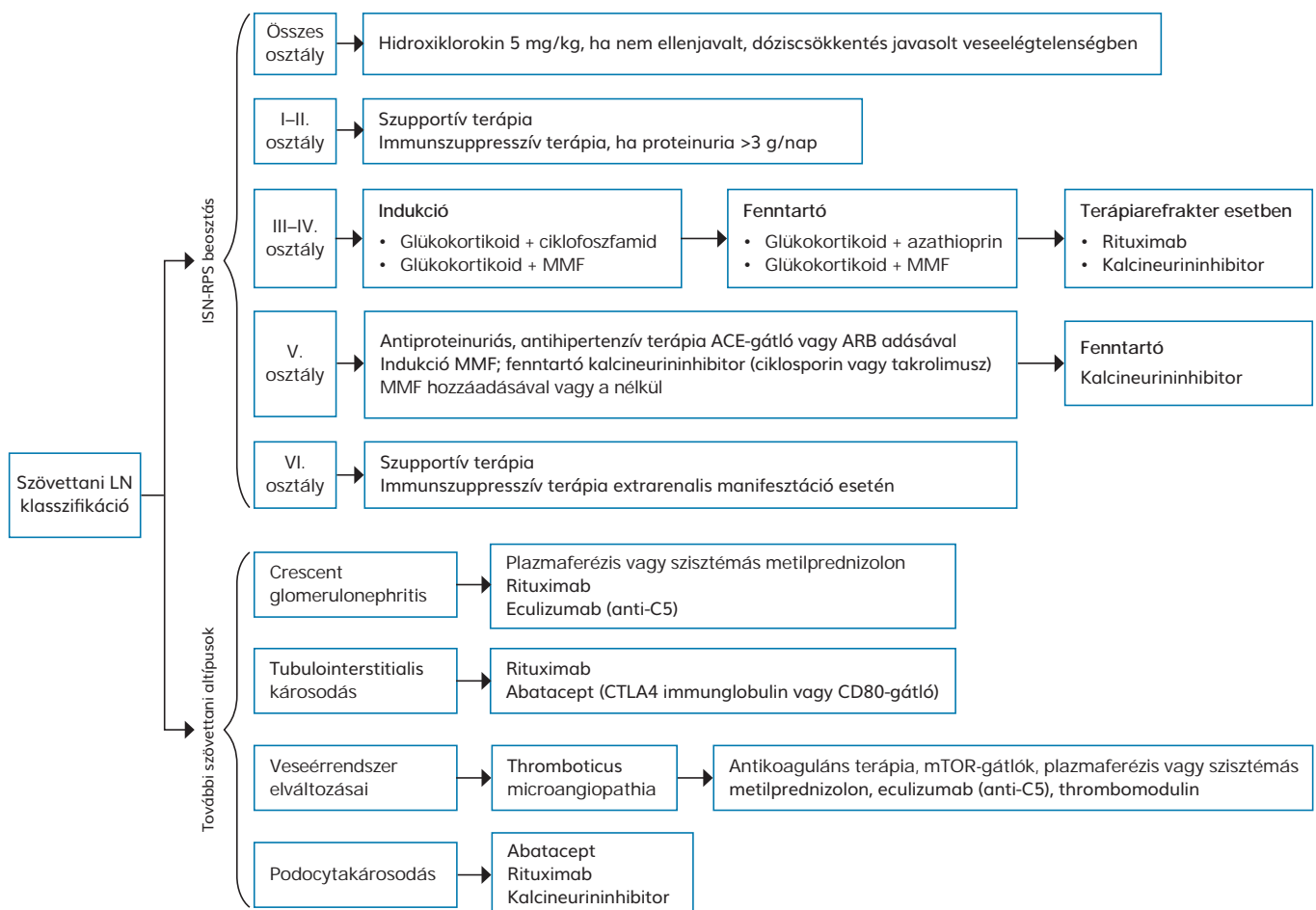
Bár LN a vese bármely egységét és egészét (pan-nephritis) érintheti, de a betegség klasszifikációja jelenleg a glomerularis eltéréseket veszi alapul. A napjainkban legelterjedtebben alkalmazott 2003-as ISN/RPS klasszifikáció is állást foglal amellett, hogy a glomerularis eltéréshez társuló tubularis atrophia mértékét, az interstitialis gyulladást és fibrosist, az atherosclerosis és egyéb vascularis laesiókat is értékelni kell.

A 2003 ISN/RPS klasszifikáció 2018-ban történt revíziója új fogalmak bevezetését és a US National Institute of Health (NIH) aktivitás- és kronicitási index átvételét javasolta, elősegítve ezzel a kezelés egyénre szabását és a vesebiopszia prognosztikus értékének javítását (3, 12–14) (3. ábra).

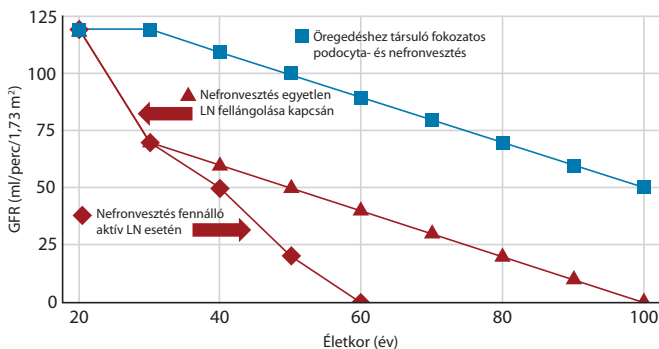
Lupus nephritis kezelése

Az LN kezelésének célja, hogy aktív betegség esetén gyors remissziót érjünk el, megelőzzük az LN fellángolását és ezzel együtt a krónikus veseelégtelenség (CKD) kialakulását, minimalizáljuk a kezeléshez társuló toxicitást és megőrizzük a fertilitást (4. ábra).

3. ábra. A lupus nephritis szövettani klasszifikációjához illesztett terápiás algoritmus (12)



4. ábra. Nefronvesztés üteme lupus nephritisben (3)



Az elmúlt két évben megjelent EULAR/ERA-EDTA 2019 és KDIGO 2020 irányelvek áttekinthető, egységes iránymutatást adnak, hogy a szövettani lelet birtokában, a lupus nephritis beteget az SLE egyéb szervi manifesztációit is figyelembe véve, egyénre szabott módon tudjuk kezelni és gondozni. Az immunológiai és nefrológiai adatok felhasználásával készült összefoglalók ismeretanyaga gyakorlati segítséget nyújt, hogy a megfelelő gyógyszert, a megfelelő indikációval, a megfelelő dózisban, a megfelelő ideig alkalmazzuk, ezáltal minimalizálva a betegség közvetlen és kezeléshez köthető szövődményeinek veszélyét.

A gyógyszeres kezelés, a szövettani klasszifikációtól függően, az immunosuppresszív gyógyszerek adását és az adjuváns terápiát jelenti. Immunosuppresszív kezelést elsősorban a III. és IV. osztályú (proliferatív) LN-esetekben alkalmazunk, egy intenzív, rendszerint három-hat hónapig tartó „indukciós fázis” és egy kevésbé agresszív, elhúzódó „fenntartó” kezelés formájában. Az adjuváns terápiának a CKD-irányú progresszió, továbbá az SLE, a CKD és immunosuppresszív terápia miatti komorbiditások csökkentésében van alapvető jelentősége (2–4, 15).

Az LN proliferatív formáinak terápiás sikerét jelenti, hogyha hat, maximum 12 hónap kezelést követően elérjük a vesefunkció javulását, illetve megőrzését és a proteinuria csökkentését. A terápiás válasz értékelésére a KDIGO meghatározza a komplett remisszió és a parciális/részleges remisszió fogalmát.

Komplett remisszióról beszélhetünk, ha az eGFR normalizálódik vagy stabilizálódik (a betegséget megelőző értékhez képest $\pm 10\text{--}15\%$ értéken) és a proteinuria $<0,5$ g/24 óra értékre csökken.

Részleges a remisszió, ha az eGFR normalizálódik vagy stabilizálódik és a proteinuria a kezdeti érték 50%-ára csökken, illetve <3 g/24 óra értéken stabilizálódik, amennyiben a kezdeti fehérjeürítés jelentős volt (10, 15).

Abban az esetben, ha az alkalmazott terápiával a fenti célok nem tudjuk biztosítani, terápiás sikertelenségről beszélünk. Ilyenkor újra kell értékelnünk a diagnózist és a választott kezelést, továbbá ki kell zárni olyan, az immunbetegség mellett potenciálisan vesefunkció-romlást okozó tényezőket, mint például az alkalmazott gyógyszerek lehetséges mellékhatása, a vesevéna-trombózis, a fertőzés megjelenése, a rosszul kontrollált hipertónia és a nonadherencia (3).

Antimaláriás gyógyszerek szerepe

Minden SLE-s betegnél javasolt az antimaláriás gyógyszerek (klorokin, hidroxiklorokin [HCQ]) alkalmazása, amennyiben ennek nincs kontraindikációja. A jobb mellékhatásprofil miatt lehe-

tőség szerint preferált a HCQ adása, amelynek dózisa 5 mg/ttkg. (Az általános gyakorlatban napi 200 mg-ot szoktunk javasolni.)

Alkalmazása SLE-ben csökkenti az LN kialakulásának valószínűségét. LN-es betegekben növeli a remisszió esélyét, csökkenti a relapsus és az ESRD kialakulásának valószínűségét és növeli a túlélést. A gyógyszer alkalmazható terhességben és kifejezetten javasolt, amennyiben antifoszfolipid-szindróma (APS) is fennáll (3, 4, 15–17).

Amennyiben szemészeti társbetegség nincs és a vese-, illetve a májfunkció is rendben van, a szemészeti mellékhatások irányába szükséges szűrést elég a kezelés megkezdését követő öt év múlva elkezdni. Ellenkező esetben a retinotoxicitás veszélye miatt, a látótérvizsgálattal egybekötött szemészeti szakvizsgálat ennél korábban javasolt. Ritka, hosszú távú mellékhatás lehet a Fábry-kórhoz hasonló eltérés kialakulása, amely fokozódó proteinuria képével jelentkezik. Az elváltozás rendszerint a gyógyszer felfüggesztésével reverzibilis (3, 15).

Adjuváns terápia

A KDIGO és EULAR/ERA-EDTA irányelvek egyaránt meghatározzák azokat a terápiákat, amelyekkel megpróbálhatjuk csökkenteni az LN és annak kezelésével járó szövődményeket.

Összefoglalva ezek a valamennyi vesebetegségben általánosságban szükséges javaslatok: testsúly csökkentése és fizikai aktivitás növelése, dohányzás elhagyása, nefrotoxikus gyógyszerek kerülése, szoros vérnyomáskontroll, proteinuria csökkentése renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) blokkoló terápiával, infekciós kockázat csökkentése, osteoporosis-prevenció stb.

Ezekhez a konvencionális kezelésekhez kapcsolódik 2020 óta az SGLT-2-gátlók adása, amelynek a CKD progresszióra kifejtett előnyös hatását igazolta a DAPA-CKD vizsgálat (18).

I. és II. osztályú lupus nephritis kezelése

Az I. és II. osztályú LN-es betegeknek a vesefunkció jellemzően megtartott, és ha fehérjeürítés megjelenik, az jellemzően inkább mérsékelt (subnephroticus) fokú. A vizeletüledékben az esetek egy részében mikroszkópos haematuria észlelhető. Ezeknél a betegeknek a vese szempontjából nem szükséges módosítani az SLE miatt egyébként alkalmazott immunosuppresszív terápiát.

Minden proteinuriás betegnek, az általános nefrológiai irányelveket figyelembe véve, javasolt a RAAS-gátló terápia adása.

Amennyiben I. vagy II. osztályú LN-ben nephroticus mértékű proteinuria vagy nephrosisszindróma (NS) észlelhető, felmerül az elektronmikroszkópos kép alapján azonosítható, nemrég definiált entitás, a „lupus podocytopathia” lehetősége. Lupus podocytopathia esetén a szövettani és a klinikai kép a minimal change nephropathiához hasonló és a kórkép kezelését is ennek megfelelően javasolja az irányelv.

Első vonalban 1 mg/ttkg prednizolon (maximum 80 mg/nap) javasolt 4–16 hétig, majd 24 hét alatt ennek fokozatos leépítése. A betegségnek a szteroidleépítés kapcsán tapasztalható magas relapsusrátája miatt érdemes a kezdeti kezelést kis dózisu szteroiddal és valamilyen szteroidspóroló ágenssel (mikofenolát-mofetil [MMF], azathioprin [AZA], kalcineurininhibitor [CNI]) folytatni. A minimális laesióval járó podocytopathiákban rituximab (RTX) jó hatékonyságáról folyamatosan jelennek meg irodalmi adatok. A fenntartó terápia optimális időtartamáról azonban nincs információnk (3, 10, 15).

III. és IV. osztályú lupus nephritis kezelése

Az LN proliferatív, akut gyulladásos formáiban, a diagnózisban, illetve a terápia megkezdésében történő késlekedés a vese és a beteg túlélési esélyének romlásával jár. Ezért a diagnózis felállításkor az aktív betegség gyors kontrolljának a megvalósítására indukciós kezelést alkalmazunk, amely jelenleg első vonalban szteroid és ciklofoszfamid (CYC) vagy MMF kombinációját jelenti.

A javasolt terápiás algoritmusok (nagy dóziszú intravénás CYC [NIH-protokoll], csökkentett dóziszú intravénás CYC [Euro-Lupus protokoll], per os alkalmazott CYC, MMF) hatékonyságát számos vizsgálat támasztotta alá. A személyre szabott kezelési séma megválasztásánál egyéni (nem, életkor, társbetegségek, várható adherencia), finansiális és gyakorlati (ellátóhelyhez szükséges eljutás lehetősége) szempontokat kell figyelembe venni. Illetve jellemzően első vonalban maradt a NIH magas dóziszú CYC protokoll a súlyos, szervet veszélyeztető LN-ben (RPGN, félholdképződés és fibrinoid necrosis a vesebiopátumban).

Az MMF a CYC-nál jobb terápiás választ ért el afroamerikai és hispán betegekben, és CYC-vel megegyező hatékonyságú volt a kaukázusi és ázsiai populációban.

A kalcineurinhibitorok (ciklosporin, takrolimus) önálló alkalmazása proliferatív LN-ekben, a kezelés kapcsán észlelt magasabb relapsusráta miatt, főként másodvonalbéli kezelésként merülhet fel.

A CNI adása mellett szól, hogy az immunológiai hatásukon túl nem immunológiai mechanizmussal is befolyásolják a vese túlélését. A CNI az aktin citoskeleton stabilizálásával javítja a podocytafunkciót és az apoptózis gátlásával fokozza a podocytatúlélést. Ezen túlmenően direkt hemodinamikai hatással (artéria afferens szűkítésével csökkenti az intraglomerularis nyomást) mérsékli a proteinuriát (2, 3, 10, 15).

Egyedi elbírálás alapján, indukciós kezelés másod-, illetve harmadvonalbéli terápiájaként, főként anyagi megfontolások alapján felmerülhet a szteroid kombinációja AZA-val vagy a pirimidinszintézist gátló leflunomid (3, 10, 15).

Kihangsúlyozandó a több támadáspontú („multitarget”) terápiában rejlő lehetőség. Ennek elméleti alátámasztását adja az a felismerés, hogy az LN kialakulásában és fenntartásában több, egymással szoros kapcsolatban álló immunológiai mechanizmus vesz részt (19).

Jó hatásosságát igazolták a szteroid mellett adott csökkentett dóziszú MMF és CNI (takrolimus, voklosporin), illetve az MMF mellett alkalmazott, B-sejt-vonalon ható újabb terápiák (anti-CD20 és B-sejt-aktiváló faktort [BAFF] gátlók) kombinációjának (3).

A biológiai terápiáknak mostanáig főként az LN kezelés-refrakter eseteiben volt szerepük, de a sikeres III. fázisú vizsgálatot záró BAFF-gátlóval, a már Magyarországon is az OGYEI által befogadott belimumab újabb gyógyszer került az általánosan használt terápiás lehetőségeink közé.

Amennyiben proliferatív LN-formákban sikerült a remissziót elérni, a beteg kezelését fenntartó terápiára kell váltani, amely a kezelés folytatását jelenti valamely immunosuppresszív terápiával és alacsony dóziszú szteroiddal vagy szteroid elhagyásával. A fenntartó terápia jelentősége abban áll, hogy a klinikailag elért remisszió ellenére a vesében észlelhető gyulladásos aktivitás rendszerint még perzisztál. A szubklinikus gyulladás fokozott relapsuskockázattal és ezáltal CKD-, illetve ESRD-kockázattal jár.

Az immunosuppresszív gyógyszerek közül a leggyakrabban alkalmazott fenntartó kezelés az AZA vagy az MMF. Ezek intoleranciája esetén önmagában, illetve speciális esetekben MMF-fel kombinációban javasolt a CNI-k alkalmazása. Másod-, illetve harmadvonalon az imidazol nukleozid, mizoribin alkalmazása merül fel.

A kortikoszteroid adása gyorsan és hatékonyan kontrollálja a gyulladásos folyamatot, azonban számos nem kívánt mellékhatása van (osteoporosis, glaucoma, hypertonia, inzulinrezisztencia stb.). A mellékhatások kialakulása idő- és dóziszfüggő. Ezért a kortikoszteroiddózist a renalis és extrarenalis tünetek kontrollálásához szükséges legkisebb dózissra (lehetőség szerint <7,5 mg/nap prednizolon) javasolt csökkenteni és amennyiben lehetséges (12 hónapja remisszióban lévő betegnél) meg kell próbálni elhagyni (2–4, 15, 16).

A remisszióba került LN aktiválódása leggyakrabban a kezelés megkezdését követően öt-hat éven belül jelentkezik (2). A KDIGO-irányelv alapján a komplett remisszióba került betegnél, amennyiben extrarenalis SLE-tünetek nincsenek, a fenntartó terápiát minimum 36 hónapig javasolt folytatni (5. ábra) (15).

V. osztályú lupus nephritis kezelése

A proteinuria mértékétől függetlenül minden betegnek javasolt adjuváns terápia a proteinuria csökkentésére, illetve a hypertonia és társbetegségek kontrollálására. Ellentétben a primer membranous nephropathiával, az V. osztályú LN esetében nem várható spontán remisszió. Ezért a proteinuriához köthető szövődmények (vesefunkció-romlás, cardiovascularis morbiditás, thrombosiszrikó) megelőzésére immunosuppresszív kezelés javasolt nephroticus mértékű proteinuria és/vagy nephrosisszindróma esetén, illetve, ha optimális, legalább három hónapig tartó RAAS-gátló terápia ellenére a proteinuria >1 g/nap felett perzisztál. Immunosuppresszív kezelés céljából glükokortikoid (indukcióként nagy dóziszú intravénás metilprednizolon (500–2500 mg a betegség súlyosságától függően), amelyet 0,25–0,5 mg per os prednizolondózissal javasolt folytatni (folyamatos, három hónap alatt történő leépítéssel) és szteroidspóroló ágensként MMF, CNI, MMF és CNI kombináció vagy kis dóziszú CYC adása javasolt. Alternatívaként szóba jöhet a rituximab és AZA adása (2–4, 10, 15).

Új terápiás lehetőségek

A glükokortikoidok, a CYC és az MMF alkalmazásával az LN-es betegek kezelésében jelentős eredményeket sikerült elérni. Azonban ezek a terápiák nem minden betegnél egyformán hatékonyak, és a remissziót elérő betegekben is, az esetek 20–39%-ában, három-öt éven belül fellángol a betegség. Fontos kihangsúlyozni az immunbetegség kontrollálására alkalmazott gyógyszerek toxicitásával összefüggő társbetegségek jelentőségét (3, 15, 20).

A molekuláris mechanizmusok pontosabb megismerése igazolta, hogy az LN olyan heterogén betegségcsoport, amelyet számos immunfolyamat diszregulációja alakíthat ki és tarthat fenn.

Az új terápiás célpontokkal történő sikeres vizsgálatok segítenek, hogy egyes betegeknél a standard kezelés sikertelensége esetén, egyénre szabottan módosítsuk vagy kiegészítsük a terápiát (1, 4) (6. ábra).

5. ábra. Immunszuppresszív terápia III. és IV. osztályú lupus nephritisben

- **Indukciós terápia** (időtartama 3-6 hónap)

Az indukciós terápia mikofenolát-mofetil (MMF) vagy intravénás ciklofoszfamid (alacsony vagy nagy dózisú) adását jelenti glükokortikoidokkal és antimaláriás szerekkel együtt.

- **Immunszuppresszív szerek**

Első vonalbeli terápia MMF napi kétszeri adása 750-1500 mg dózisban, etnikai hovatartozás függvényében. Afroamerikai és spanyol betegeknél mindenképpen ez a preferált terápia.

Másodvonalbeli terápia az Euro-Lupus irányelv alapján adott alacsony dózisú intravénás ciklofoszfamid két hetente hat teljes dózisban, majd azathioprin napi 2 mg/ttkg.

Harmadvonalbeli terápia az NIH (National Institute of Health; Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete) ajánlás szerinti egyszeri nagy dózisú ciklofoszfamid, kúraszerű adása havonta egyszer, 6 hónapig, elsősorban rapidan progrediáló glomerulonephritis vagy emelkedett szérumkreatinin-szint (3,0 mg/dl = 265,26 µmol/l) esetén.

- **Glükokortikoidok**

Kevésbé súlyos LN esetén javasolt a kezelés indítása orális prednizolon terápiával, 0,5-1 mg/ttkg/nap dózisban néhány héten keresztül, majd ajánlott a dózis fokozatos csökkentése napi 10 mg-ra a kezelés 6 hónapjára.

Súlyos esetben, naponta intravénás metilprednizolon terápia (250-100 mg) javasolt 2-3 napon keresztül, a fenti orális prednizolon terápia folytatása mellett.

- **Maláriaellenes szerek**

Minden LN-betegnek hidroxiklorokint (maximum napi 5 mg/ttkg) kell adni, kivéve, ha ellenjavallt.

Terápia kiértékelése

- Ha a betegek nem megfelelően reagálnak a kezdeti indukciós terápiára, akkor az alábbi terápiaváltás javasolt.

- Ha az indukció MMF-vel történt, és gyorsan progrediáló glomerulonephritis vagy emelkedett szérumkreatinin-szint észlelhető, akkor ciklofoszfamid adása javasolt NIH-protokoll alapján. Kevésbé súlyos esetben Euro-Lupus protokoll szerinti alacsonyabb ciklofoszfamid bevezetése ajánlott.
- Ha az indukció Euro-Lupus irányelv szerint történt, akkor MMF-re történő átváltás javasolt, de mérlegelendő NIH szerinti havonkénti ciklofoszfamid vénás adása azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az orális szerekkel kapcsolatban a nem megfelelő gyógyszeradherencia.
- Ha az indukció, havonkénti egyszeri dózisú ciklofoszfamidkezeléssel történt, az NIH-ajánlásnak megfelelően, akkor MMF-re történő átváltás javasolt.
- Illetve felmerül a takrolimusz adása önmagában vagy MMF-vel történő kombinációban, valamint ha a beteg továbbra is terápiarefrakter, akkor mérlegelendő rituximab, azathioprin és leflunomid adása.
- Ha az indukciós kezelés hatására teljes vagy részleges terápiás válasz érhető el, akkor fenntartó terápiára váltás javasolt.

Fenntartó terápia (legalább 3 év)

- A fenntartó terápia MMF-fel vagy azathioprinrel történő gyógyszeres kezelést jelent, glükokortikoid és maláriaellenes szerekkel együtt.
- **Immunszuppresszív szerek** Azok a betegek, akik MMF-indukcióban részesültek, továbbra is kapjanak MMF-terápiát, míg a ciklofoszfamidot kapó betegek átválthatóak akár MMF-re, akár azathioprinre napi 2 mg/ttkg (maximális adag 150-200 mg/nap).
- **Glükokortikoidok** A prednizolon dózisa (10 mg/napról) fokozatosan, olyan minimálisra csökkenthető, mely az extrarenális lupus tünetek egyensúlyban tartásához szükséges. Ha a beteg tünetmentes, akkor a prednizolon teljesen leállítható.
- **Maláriaellenes szerek** Hidroxiklorokint, maximum napi 5 mg/ttkg dózisban (hogy megakadályozzuk a retinakárosodást) folyamatosan tovább kell adni.

A jelenlegi klinikai gyakorlatban szerepet kapott vagy vizsgálat alatt álló molekuláris célpontokat feloszthatjuk gyulladáshoz vezető mediátorokat (IFN, IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23) blokkoló, kostimulátor (CD80/86:CD28 és CD40L:CD4) blokkadot képező, B-sejt-túléléshez szükséges faktort gátló (BAFF, APRIL), direkt B-sejt vagy plazmasejt-depléciót okozó és komplementgátló terápiákra. Bár ezek közül többről (még) nem sikerült igazolni, hogy a kimenetelt előnyösen befolyásolják, az utóbbi években számos pozitív vizsgálat is lezárult, amelyek paradigmaváltást hozhatnak az LN kezelésében.

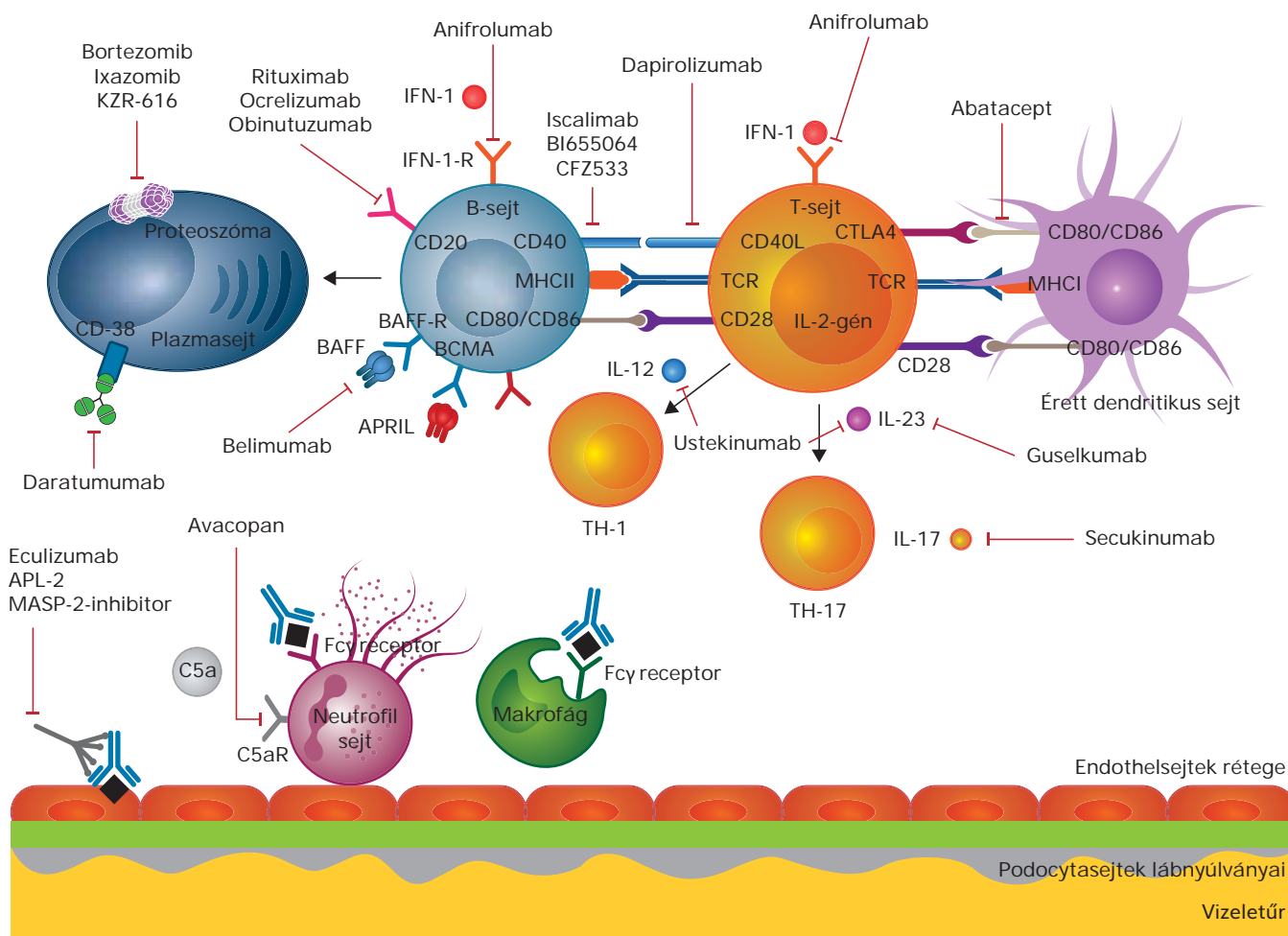
Bár a CD20 elleni kiméra monoklonális antitest, a *rituximab* az LN kezelésére tervezett LUNAR vizsgálatban nem bizonyított rövid távon járulékos pozitív hatást, azonban a kisebb esetszámú vizsgálatok pozitív eredményei és esetleg észlelt hatékonysága miatt javasolt kezelés a terápiarefrakter LN-esetekben (2, 9, 15). Alkalmazása különösen előnyös lehet, ha az SLE-hez szeker APS is társul (17).

A LUNAR vizsgálat eredménye visszavetette az LN kezelésében a CD20+ sejtek depléciójába vetett kezdeti bizalmat, azonban a belimumabbal és obinutuzumabbal folytatott vizsgálatok már publikált pozitív adatai alátámasztják a humorális immunitás blokkálásának klinikai jelentőségét (1).

A *belimumab* (Benlysta) egy B-sejt-aktiváló faktort (BAFF) gátló rekombináns humán IgG1λ monoklonális antitest, amelynek hatékonyságát a nem renalis lupusban számos vizsgálat igazolta. Az LN irányú BLISS LN vizsgálat bizonyította, hogy az MMF-hez adott belimumab javítja a remissziós rátát és alacsonyabb szteroiddózis alkalmazását teszi lehetővé. Az FDA, majd 2021-ben az EMA is befogadta az LN-ben alkalmazható terápiák közé. Előnyös hatása kevésbé volt kifejezett V. osztályú LN-ben és az afrikai populációban (21).

Az *obinutuzumab* (Gazyvaro), egy IgG₁-alosztályba tartozó, 2-es típusú, humanizált, CD20-ellenes monoklonális antitest, amely a rituximabnál nagyobb affinitással kötődik a CD20-hoz

6. ábra. Lehetőségek támadáspontok lupus nephritisben



és jobban penetrál a szövetekbe. NOBILITY fázis II vizsgálat eredményei alapján az első és 14. héten intravénásan adott, majd hat hónap után ismételt, MMF és glükokortikoid mellé adott obinutuzumab, hatékonyabb volt a standard terápiához képest, a komplett renális válasz elérésben 12 és 18 hónappal a terápia alkalmazása után (1).

A myeloma multiplex kezelésére törzskönyvezett *daratumumab* plazmasejt-depléciót okozó CD38-ellenes humán monoklonális antitest, amelynek jó hatásáról két, életet veszélyeztető lupusos esetben közöltek adatot. Ez alapján a plazmasejt-depletáló daratumumab vagy a proteasómagátlók (bortezomib, ixazomib) alkalmazása is eredményes lehet LN-ben (1).

A *voklosporin*, egy új generációs kalcineurininhibitor, amely a ciklosporinnál négyszer hatékonyabban gátolja a kalcineurint, kedvezőbb farmakodinámiás hatással bír, gyorsabb a metabolitok eliminációja és kevesebb a lipid-, illetve a glükózmétabolizmusra kifejtett hatása. Az AURORA 1 vizsgálat bizonyította, hogy komplett remisszió indukálásában, a voklosporin MMF-fel és alacsony dózisú szteroid adásával kombinálva jobb hatékonyságot és hasonló biztonságossági profilt mutat, mint az MMF és alacsony dózisú szteroidkezelés. Ez az eredményesség etnikai csoporttól független és V. osztályú LN-ben is megfigyelhető (22). Az FDA 2021. januárban befogadta a voklosporint (Lupkynis™) LN-ben alkalmazható terápiaként.

Az IFN-szignál gátlásával hat az I-es típusú IFN-receptor-1 alegységét gátló monoklonális antitest, az *anifrolumab*, amely középsúlyos és súlyos SLE-s betegekben bizonyított jó hatékonyságot. A vesevégepontokban a TULIP-LN1 vizsgálat ugyan nem hozta a várt pozitív eredményt (ennek háttérében farmakokinetikai tényezők merülnek fel), de egyéb SLE-irányú előnyös hatásai miatt speciális esetekben felmerülhet az alkalmazása (23).

A komplementútvonalon ható terápiákkal jelenleg elsősorban a szteroiddózis csökkentése/szteroidadás kiváltása irányába zajlanak vizsgálatok. Érdekes közülük kiemelni az ANCA-vasculitisekben már elfogadott C5aR-gátló *avacopant* és az *iptacopant*, amellyel idén kezdődnek LN-t célzó vizsgálatok (24).

Amennyiben az LN terápia-refrakter vagy az SLE egyéb, például hematológiai manifesztációja korlátozza az immunosuppresszív terápia alkalmazását, illetve az alkalmazott terápia mellett szeptikus szövődmény jelentkezik, vagy a tervezett biológiai terápia beadása nem javasolt (járványügyi helyzet, várandósság), akkor csakúgy, mint más súlyos autoimmun körképek esetében, az *intravénás immunglobulin* adásával stabilizálhatjuk a beteg állapotát és időt nyerhetünk egy megfelelő báziskezelés felépítéséhez (25, 26).

Egyedi mérlegelés alapján, mint ultimum refugium, felmerülhet az *autológ őssejt-transzplantáció* (ASCT). Autológ őssejt-transzplantáció 50% felett biztosít öt éves betegségmentes túlélést, a relapsus aránya 27%. Azonban a beavatkozáshoz

köthető magas morbiditás és halálozás miatt ez a kezelés olyan speciális esetekben, például immunhiányos állapot, overlap autoimmun szindrómák merül fel, ahol a társbetegség megoldása az egyik elsődleges célja a kezelésnek (1).

A terápiás plazmaferézis (PEX) szintén egyedi elbírálás alapján, életet veszélyeztető autoimmun szindrómákkal (például katasztrófa-APS, TTP/HUS) történő átfedés esetén merül fel LN-es betegnél (27, 28). A 7. ábra a LN-ben új, már elfogadott alkalmazású, illetve néhány még vizsgálat alatt álló gyógyszerrel ad áttekintést.

Lupus nephritis betegek gondozása

Az LN kialakulása és relapsusa SLE-s betegekben rosszabb hosszú távú kimenetellel jár, ezért fontos, hogy szűrjük és próbáljuk előre jelezni a veseérintettség megjelenését, illetve a relapsus lehetőségét. Számos új lupus nephritist előre jelző és aktivitást felmérő biomarker irányába történnek vizsgálatok, de ezek még nem kerültek be a klinikai gyakorlatba, így a betegség szűrésére és követésére indirekt markereink vannak.

SLE-s beteg gondozása során a betegeknek három-hat havonta, minden vizit során vizsgálni kell a volumenstátuszt, mérni kell a vérnyomást, vizelet- és szérumvizsgálatokat kell végezni. A kreatininszint változása és a vizeletben megjelenő fehérje, illetve vizeletüledék-eltérés jelezheti LN megjelenését.

SLE-ben fokozott LN kialakulási kockázatot jelent az alacsony szérum albumin/globulin hányados (amely a nagyobb keringő immunglobulin hányadra utal), az alacsony komplement 3 (C3), a magas anti-ds-DNS At, a magas anti-Sm At titer, az anti-C1q és a fiatalabb életkorban jelentkező SLE (3, 29).

Jelenleg az LN-fellángolás előrejelzésében nincsen jobb biokémiai markerünk a C3 és komplement 4 (C4), illetve a ds-DNS mérésénél. A ds-DNS At titer emelkedése és a komplement csökkenése jellemzően LN-aktivitás-fokozódást jelez.

Minden SLE-s, LN-es beteget szűrni kell antifoszfolipid antitestekre és lupus-antikoagulánsra, amelyeknek a vese szempontjából azért is kiemelt a jelentőségük, mert ezek jelenléte esetén gyakoribb a thromboticus vesebetegségek és az ESRD előfordulása (3).

7. ábra. Elfogadott alkalmazású, illetve néhány vizsgálat alatt álló gyógyszer LN-ben

Terápia	Terápiás célpont	Vizsgálati fázis	Hatásmechanizmus	Korábbi vizsgálati eredmények
Mesenchymalis őssejt terápia	immunsejt-modulálás	II.	többféle immunmoduláló hatás	hatásosságát állatmodellekben és kis esetszámú humán vizsgálatokban igazolták
Takrolimusz és MMF	immunsejtgátlás	IV.	kombinációjuk additív vagy szinergikus hatású	javította a remisszió, de több mellékhatást észleltek
Voklosporin	kalcineurin	II.	hatékonyabb, de kevésbé toxikus a többi CNI-hoz képest	fázis III vizsgálatban MMF-hez hozzáadva nagyobb remissziós arány volt elérhető a standard terápiához képest
KZR-616	immun-proteozóma	I.	proinflammatorikus citokingátlás, anélkül, hogy befolyásolná a normális T-sejt-választ	Ib fázisú dóziseszkálációs vizsgálat igazolta a biztonságosságát és tolerálhatóságát SLE-ben
Obinituzumab	CD20	II.	humán anti-CD20 ellenanyag, amely a rituximabnál kifejezettebb B-sejt-gátlást okoz	a standard terápiához hozzáadva, fázis II vizsgálatban jobb remisszióarány volt elérhető; megkapta az FDA „áttörést jelentő” terápia kijelölését fázis III vizsgálatokhoz való továbblépéshez
BMS-986165	TYK2	II.	JAK családdhoz tartozó TYK2-gátlás, amely gátolja az IL-12, IL-23 és az I-es típusú interferon utat	hatásosságát psoriasisban, fázis II vizsgálatban igazolták
Anifrolumab	I-es típusú interferon	II.	IFN-receptor elleni monoklonális antitest	két SLE-ben történt fázis II vizsgálat közül egy esetben pozitív eredmény
Belimumab	BAFF	III.	B-sejt-túlélés-gátlás	fázis III lupus nephritis vizsgálatban, az elsődleges és minden lényeges másodlagos végpontban pozitív eredmény
Eculizumab	CS-gátló	NA	C5-ellenes monoklonális ellenanyag, amely gátolja a terminális komplement utat	terápiarefrakter LN és thromboticus microangiopathiában off-label alkalmazható
Mizoribin	nukleotid-anyagcsere	III.	IMP- és GMP-gátlás	Japánban széles körben alkalmazott terápia LN-ben, de egyelőre nagyszabású, randomizált, kontrollált vizsgálat nem volt
Iguratimob	NF-κB	II.	NF-κB-gátlás	Kelet-Ázsiában RA kezelésében jóváhagyott terápia; LN-ben való alkalmazása sikeres állatvizsgálatokon és refrakter LN megfigyelhető előzetes eredményeken alapul
Szekukinumab	IL-17	II.	IL-17-gátlás	egyéb szisztémás, gyulladásos megbetegedésben elért pozitív eredmények és LN-ben a vesékben megfigyelt Th17 sejt jelenléte alapján vizsgálják alkalmazhatóságát

LN és terhesség

Az LN-es betegeknek stabil, legalább hat hónapja remisszióba került betegség esetén javasolt a gyermekvállalás. Prekonceptiónálisan és a várandósság során javasolt a kortikoszteroidot a legkisebb szükséges dózusra csökkenteni és lehetőség szerint kerülni a 20 mg prednizolon, illetve az ezzel ekvivalens dózisok meghaladását.

A terhesség teljes ideje alatt a hidroxiklorokin adásának folytatása javasolt. A preeclampsia megelőzésére alacsony dóziszú aszpirin bevezetése indokolt egészen a terhesség 32. hetéig fenntartva.

Várandósság során alkalmazható immunszuppresszív gyógyszerek az azathioprin és a ciklosporin vagy takrolimus, fellángolás kezelésére pedig a szteroid mellett egyedi engedéllyel intravénás immunglobulin adása mérlegelendő. A methotrexát, az MMF, a RAAS-gátlók, a warfarin és a ciklofoszfamid szigorúan ellenjavallottak.

A rituximab adását a fogantatást megelőzően javasolt felfüggeszteni, tekintettel arra, hogy átjutva a placentán magzati B-sejt-depléciót okozhat. Azonban életet veszélyeztető immunaktivitás esetén nincs abszolút kontraindikációja (2, 3).

Összefoglalás

Egyre szélesebb terápiás arzenál áll rendelkezésünkre az SLE/LN betegek kezelésében, hála az immunmoduláló kezelés fejlődésének. Miközben az immunszuppresszív terápia szükségességéhez nem férhet kétség és nagy a várakozás az új célzott terápiákkal kapcsolatban, fontos azt is kihangsúlyozni, hogy az SLE optimális kezelése messze túlmutat az immunrendszerre ható gyógyszeres kezeléseken. Fontos lenne multidiszciplináris csapatban, együtt gondozni a lupusos betegeket és kellő figyelmet fordítani a betegek komplex kezelése során a társbetegségekre, családtervezésre és az életminőségre.

Irodalom

- Obrišć B, Sorohan B, Tuță L, Ismail G. Advances in Lupus Nephritis Pathogenesis: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3766. PMID: 33916456; PMCID: PMC8038540. <https://doi.org/10.3390/ijms22073766>
- Fanouriakis A, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-23. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220834. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):7. PMID: 31974366. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;76(2):265-81. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220510. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
- Maningding E, Dall'Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):622-9. PMID: 31115180; PMCID: PMC6872905. <https://doi.org/10.1002/acr.23887>
- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112(9):726-9. PMID: 12079714. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01118-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01118-x)
- Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1424-30. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21415024. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker101>
- Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(5):255-67. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32203285. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0401-9>
- Rheumatology and the Kidney. (Oxford Clinical Nephrology Series) 2nd Edition 2012. Edited by Dwomoa Adu, Paul Emery, Michael Madaio.
- Anders HJ, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrol Dial Transplant* 2021;gfab351. Epub ahead of print. PMID: 34888694. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab351>
- Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393(10188):2344-58. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31180031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)
- Bajema IM, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93(4):789-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29459092.
- Krassanairawiwong K, Charoenpitakchai M, Supasynh O, Satirapoj B. Revised ISN/RPS 2018 classification of lupus renal pathology predict clinical remission. *Int Urol Nephrol* 2021;53(7):1391-8. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682052. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02732-3>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276. PMID: 34556256. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-45. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926722. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Tektonidou MG, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-304. Epub 2019 May 15. PMID: 31092409. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- An Y, Zhang H, Liu Z. Individualizing Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2019;4(10):1366-72. PMID: 31701046; PMCID: PMC6829184. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.08.005>
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(6):1432-41. PMID: 26815601; PMCID: PMC5071782. <https://doi.org/10.1002/art.39594>
- Furie R, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28. PMID: 32937045. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>
- Rovin BH, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10289):2070-80. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Lancet* 2021;397(10289):2048. PMID: 33971155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382(3):211-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>
- Jayne D. Lessons learned from complement inhibition in ANCA vasculitis. *Lupus Science & Medicine* 2021;8. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-la.26>
- Wenderfer SE, Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. *Autoimmune Dis* 2012;2012:589359. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23056926; PMCID: PMC3465901. <https://doi.org/10.1155/2012/589359>
- Sakthiiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(16):e86. PMID: 25310743; PMCID: PMC4616295. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000086>
- Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(3):367-86. PMID: 8704102. <https://doi.org/10.1681/ASN.V73367>
- Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005;14(11):871-7. PMID: 16335578. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2174rr>
- Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25(8):873-7. PMID: 27252264; PMCID: PMC7523495. <https://doi.org/10.1177/0961203316645205>

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Az LCP-takrolimusz biztonságossága és hatásossága a vesetranszplantáció fenntartó kezelésében

CSEPREKÁL Orsolya¹, KEGLEVICH András², REMPORT Ádám¹¹SE Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest²Chiesi Hungary Kft., Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Jelen közlemény az immunosuppresszív fenntartó kezelés egyik sarokkövének tekinthető takrolimusz hatóanyag egy újabb, innovatív gyógyszerformájáról (LifeCycle Pharma Tac, LCP-Tac, LCPT) ad átfogó képet. A teljesség igénye nélkül, összefoglaló jelleggel ismertetésre kerül az LCP-Tac-hoz kapcsolódó irodalmi háttér, amiből kiderül, hogy a klinikai használatban is elérhető LCP-Tac képes napi egyszeri adagolással hatásos és biztonságos vérszintet biztosítani a vesetranszplantált betegek számára. Bemutatásra kerül az is, hogy a MeltDose®-technológia révén megnövekedett biohasznosulás következményeként az LCP-Tac esetében kisebb takrolimuszdózisokra lehet szükség.

Kulcsszavak: takrolimusz, LCP-Tac, immunosuppresszió, vesetranszplantáció, C/D arány

The safety and efficacy of LCP-tacrolimus in maintenance immunosuppressive therapy after kidney transplantation

Cseprekál O, Keglevich A, Rempört Á.

Summary – This paper provides a comprehensive review of a new, innovative formulation of one of the cornerstones of immunosuppressive maintenance therapy, tacrolimus (LifeCycle Pharma Tac, LCP-Tac, LCPT). This brief overview provides a deeper insight into the scientific literature of LCP-Tac. In summary, once daily LCP-Tac, a medication available in routine clinical practice, can provide effective and safe blood levels in renal transplant patients. Furthermore LCP-Tac may require lower doses of tacrolimus due to increased bioavailability thanks to the innovative MeltDose® technology.

Keywords: tacrolimus, LCP-Tac, immunosuppression, kidney transplant, C/D ratio

Levelező szerző:

Dr. Rempört Ádám,
Simmelweis Egyetem,
Sebészeti, Transzplantációs
és Gasztroenterológiai Klinika;
1082 Budapest, Baross u. 23.
E-mail: remportadam@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.006>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):39-44.

A vesetranszplantáció alapjai

Végstádiumú veseelégtelenség esetén a beteg életének meghosszabbítására két lehetőség áll rendelkezésre: dialíziskezelés (hemodialízis/peritonealis dialízis) vagy veseátültetés (1). Mindazonáltal hosszú távon a transzplantáció biztosíthatja a beteg rehabilitációját, a jobb életminőséget és a hosszabb életet (2). Az átültethető vese származhat cadaver vagy élő donorból, a legtöbb veseátültetés világszerte – így Magyarországon is – szív-működéssel rendelkező agyhalottból származó cadavervesével történik. Hazánkban jelenleg négy orvosegyetemi központban végeznek veseátültetést: Budapest, Debrecen, Pécs és Szeged. A rászoruló betegek általános kivizsgálást követően transzplantációs városlistára kerülnek, majd – ha nincs lehetőségük élő donoros veseátültetésre – az alkalmas szerv rendelkezésre állásáig többségében dialíziskezelésben részesülnek. Magyarország 2013. július 1-jétől csatlakozott az Eurotransplant donorszerv-allokációs szervezethez, amely több európai ország transzplantációs központjainak összehangolt működését segíti (3).

Immunosuppresszív szerek, fenntartó terápia

A vesetranszplantációt követően az immunrendszer természetes válaszreakciójának elnyomására immunosuppresszív terápiára van szükség (4). Az immunosuppresszió (ISU-kezelés) célja a beteg számára beültetett, másik egyedből származó idegen szerv (allograft) kilökődésének megakadályozása és túlélésének elősegítése transzplantáció után. Az immunosuppresszív készítmények egy részének a használatára csak közvetlenül az átültetést követően kerül sor, ezek az úgynevezett indukciós készítmények. Ilyen például az antitimocita globulin (ATG) vagy az interleukin-2-receptor (IL-2R) elleni monoklonális antitest készítmény, a basiliximab. Fenntartó terápiának nevezzük azt az immunosuppresszív kezelést, amelyben a betegek hosszú távon, a graft túlélésének teljes időtartama alatt részesülnek. Míg régebben a fenntartó immunosuppresszív szerek palettája szűk volt, napjainkban már számos készítmény áll rendelkezésre (5).

Az immunosuppresszív terápiában a fenntartó kezelés alapját jó ideje a kalcineurininhibitorok (ciklosporin, takrolimusz) jelentik, amelyek értelemszerűen egy időben nem alkalmazhatók. A mai fenntartó immunosuppresszív kezelés általában több gyógyszercsoport kombinációját jelenti: valamelyik kalcineurininhibitor (CNI), mikofenoláttal vagy mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitorral együtt, amely általában kiegészítésre kerül még glükokortikoidkészítménnyel is. A CNI-készítmények az úgynevezett szűk terápiás ablakú készítmények közé tartoznak, ezért alkalmazásuk során a teljes vér mélyponti szintjét (közvetlenül reggeli gyógyszerbevitel előtti C_{\min} -koncentrációk) folyamatosan monitorozni kell, ugyanis a vérkoncentráció nagy inter- és intraindividuális variabilitást mutat (6). Immunosuppresszív hatás tekintetében a takrolimusz hatóanyag mennyiségre vetítve a ciklosporinnál jóval (mintegy 100-szor) hatékonyabb, ezért utóbbi használata mára visszaszorult (5). Többek között már a KDIGO vesetranszplantáltakról szóló kezelési ajánlása (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) is a takrolimusz elsődlegességét hangsúlyozza az ISU-terápiában (7).

A takrolimusz története

A takrolimusz (FK-506 vagy Fujimycin) szerkezetét tekintve egy makrolid antibiotikum, amelyet a *Streptomyces tsukubuaensis* talajban élő gomba termel. A hatóanyagot Japánban, a Tsukuba hegy közelében izolálták először 1987-ben (8).

A takrolimusz klinikai használatát (immediate-release tacrolimus – IR-Tac, Prograf®) először 1994-ben engedélyezte az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (Food and Drug Administration – FDA) májtranszplantációban (9). A hatóanyag sikerességét az idők folyamán számos új indikáció jelezte, így a vesetranszplantáció is zöld utat kapott három évvel később. Azt is egyre több klinikai vizsgálat bizonyította, hogy az 1983 óta használt ciklosporinnál effektívebben gátolja az akut rejekeció fellépését és használata előnyösebb az allograft túlélése szempontjából is (10). Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency – EMA) a takrolimuszt 2002-ben befogadta atopiás dermatitis helyi kezelésére is (Protopic®) (11, 12).

A hazai vesetranszplantációs centrumok több sikeres klinikai vizsgálatban való részvételét követően a 2000-es évek végére a kortikoszteroidelkerülést vagy -elhagyást is lehetővé tevő takrolimusz Magyarországon is bázis immunosuppresszív készítménnyé vált (13–15). 2007-ben, az IR-Tac (13) indikációjában (felőtt vese- vagy májallograft-recipienteknél az átültetett szerv kilökődésének profilaxisa, allograft-rejekeció kezelése) megjelent az európai piacon a takrolimusz első, napi egyszeri adagolású orális gyógyszer-formulációja (extended-release tacrolimus – ER-Tac, Advagraf®) (16). 2014-ben pedig az EMA befogadta a szintén napi egyszeri adagolású LCP-Tacrolimus (Envarsus®) (17), ami a Veloxis Pharmaceuticals által kifejlesztett MeltDose®-technológiának köszönhetően előrelépést jelentett a takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságainak javításában. Az LCP-Tacrolimus klinikai vizsgálatait összefoglaló Grinyó és munkatársa 2014-es beszámolója szerint a klinikai adatok alapján az LCP-Tac esetén alacsonyabb csúcskoncentráció (C_{\max}) és kisebb gyógyszer-szint-ingadozás várható, mint IR-Tac esetén (18).

A takrolimusz hatásmechanizmusa

Az immunológia fejlődése során vált ismertté, hogy az átültetett szerv elfogadása vagy kilökődése öröklött tulajdonságok függvénye. Az egyén saját szövettípusát a sejtfelszínen a hisztokompatibilitási antigének határozzák meg, amelyeket a hisztokompatibilitási gének kódolnak. Az emberi fő hisztokompatibilitási rendszer (major histocompatibility complex – MHC) géncsalád kódolja az egymástól különböző MHC I-es, és MHC II-es osztályba sorolható humán leukocita-antigénnek (HLA) nevezett hisztokompatibilitási antigéneket. A hisztokompatibilitási eltérések alapján a transzplantált vesével szemben kialakult alloreaktív immunválaszt nevezzük kilökődésnek, rejekeciónak. Ez klinikai lefolyás és hisztológiai aktivitás alapján lehet akut és krónikus, a szövettani kép szerint pedig lehet T-lymphocyta közvetített (celluláris, TCMR) vagy az ennél rosszabb kimenetelű, antitest-közvetített (humorális, ABMR) – ez utóbbi diagnózisához ma már elengedhetetlen a szérumban donorspecifikus anti-HLA antitest (DSA) szintjének meghatározása (19–21).

A recipiens adaptív immunválaszának alapja a dendritikus sejtek által prezentált idegen HLA-antigének T-sejtek általi felismerése. A takrolimusz hatásmechanizmusa a ciklosporinéhoz hasonló, de T-sejt-aktivációt gátló hatása erőteljesebb (5). A teljes jelátviteli aktivációt nem részletezve az antigén felismerése után a T-lymphocyták antigén-felismerő receptorának (T-cell receptor – TCR) aktiválódása a foszfolipáz $Cy1$ (PLC $\gamma1$) – inozit-trifoszfát (IP3) úton intracelluláris Ca^{2+} -növekedést okoz, ami a kalmodulinon (CaM, kalciumkötő fehérje) keresztül a kalcineurin enzim aktivációját idézi elő (12). A kalcineurin, amely egy kalcium-kalmodulin dependens szerin/treonin foszfatáz, kulcsszerepet tölt be az IL-2 gén transzkripciójához szükséges faktorok aktiválásában. A takrolimusz kötődik az FKBP12 intracelluláris fehérjéhez (FK506 binding protein), majd a képződő takrolimusz-FK506 komplex kompetitíven kötődik a kalcineurin katalitikus egységéhez és így gátolja annak működését, ezáltal gátolja a T-sejtek aktiválódásához szükséges citokinek (köztük az IL-2) gén transzkripcióját (4, 5). Összeségében a kalcineurininhibíció a T-sejtekben a jelátvitel Ca^{2+} -függő gátlását eredményezi, így a graftkilökődési folyamatot gátolja (1. ábra).

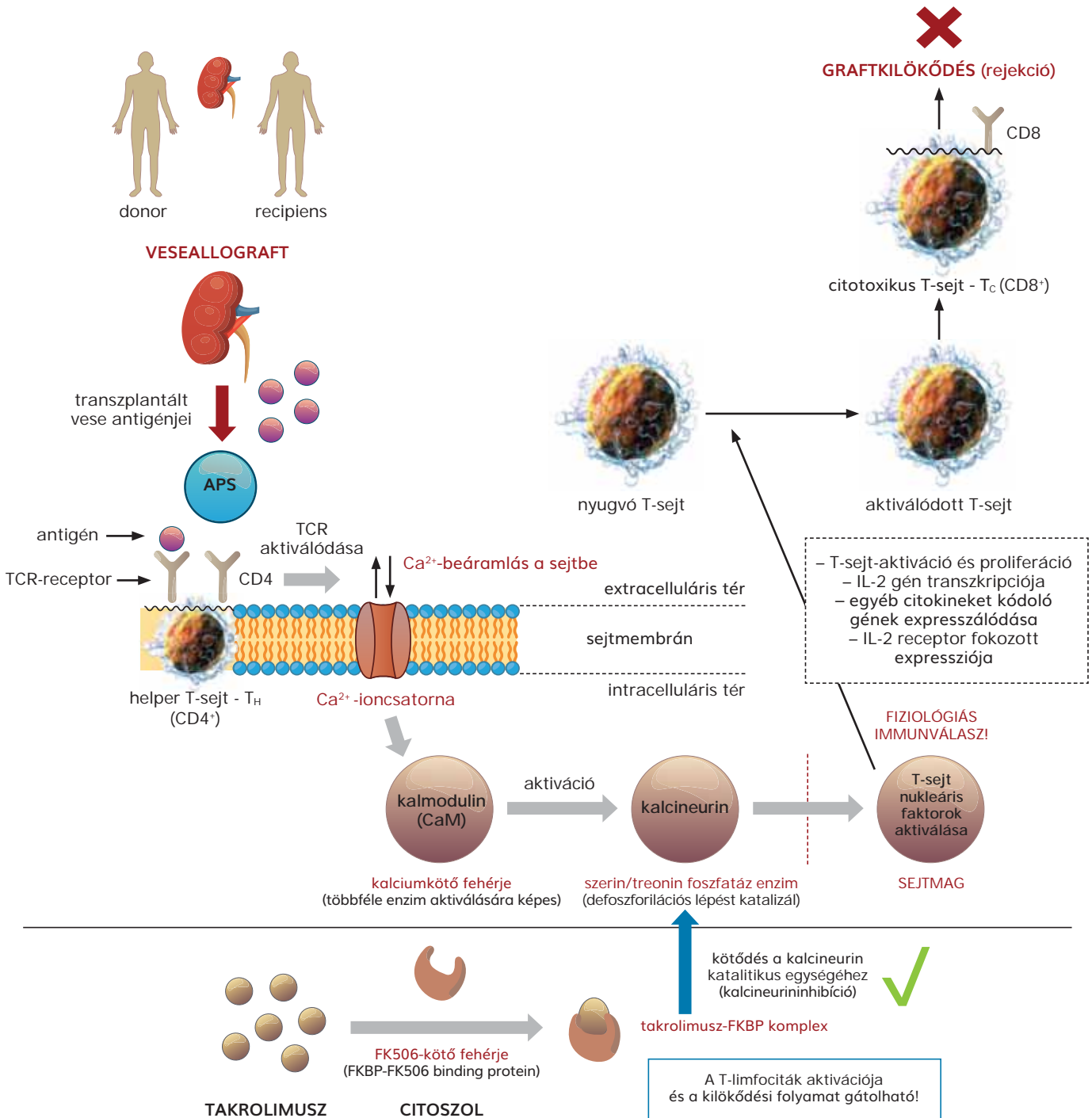
A MeltDose®-technológia

A Veloxis Pharmaceuticals által kifejlesztett MeltDose®-technológia egy klinikailag validált hatóanyag-leadási technológia (22, 23). Lényege az alacsony vízoldhatóságú hatóanyagok (például takrolimusz) farmakokinetikai tulajdonságainak, biohasznosulásának javítása. A MeltDose®-technológia lehetővé teszi a takrolimusz gyógyszerkészítményből (LCP-Tac retard tablettá) a hatóanyag molekulánkénti felszabadulását. Ez az innovatív gyógyszer-formuláció (LCP-Tac) egyenletes és elnyújtott felszívódást biztosít, valamint az ER-Tac napi egyszeri adagolása során igazoltakhoz hasonlóan a beteg terápiahűsége is jobb lehet, mint a napi kétszeri adagolás (IR-Tac) esetén (24).

A takrolimusz farmakokinetikája

A takrolimusz szűk terápiás ablakkal rendelkezik és farmakokinetikai szempontból jelentős intra- és interindividuális változékonyságot mutat (6). Emiatt a takrolimusz dozírozásának minden

1. ábra. Az allograft-transzplantáció esetén kialakuló fiziológias immunválasz molekuláris mechanizmusa és a takrolimusz támadáspontja



APS = antigén-prezentáló sejt; CD4 és CD8 = sejtfelszíni markerek (cluster of differentiation), amelyek jelenléte alapján a helper (→ CD4⁺) és citotoxikus (→ CD8⁺) T-lymphocyták elkülöníthetők; TCR = a T-lymphocyták antigén-felismerő receptora (T-cell receptor)

esetben egyénre szabottan kell történnie és a vérkoncentrációt folyamatosan monitorozni kell (25). A klinikai gyakorlatban a gyógyszer mélyponti koncentrációját (C_{min}) alkalmazzák az expozíció közelítő markereként. A klinikai gyakorlatban a mélyponti vérszintek az átültetést követő korai szakaszban általában 10–20 ng/ml között vannak a vesetranszplantált betegek esetén, majd

8–15 ng/ml-es tartományt követően fél év után 5–8 ng/ml tartományban a fenntartó kezelés során. A takrolimusz átlagos per os biohasznosulása 17-23% (6, 18, 26). Az alacsony biohasznosulásnak számos oka van, ilyen többek között a hatóanyagra jellemző gyenge vízoldhatóság, az intenzív preszisztémás (first pass) metabolizmus, a P-glikoprotein-mediált efflux transzport, illetve

2. ábra. A LCP-Tac 24 órás, egyenletes felszívódásának ábrázolása a gyomor-bél traktus egész szakaszán



Forrás: Az ábra eredeti forrása Grinyó és munkatársa publikációja (18) (Figure 2). Átdolgozott verzió.

multidrog-rezisztencia (MDR), valamint a nem éhomi gyógyszer-bevétel (27). Fázis III-as klinikai vizsgálatok szerint azon vese-transzplantált betegeknél, akiknél az LCP-Tac-ot alkalmazták, átlagosan 14-20%-kal alacsonyabb takrolimusdózis volt szükséges az IR-Tac készítményhez képest ugyanazon terápiás vérszint eléréséhez, amiből a jelentősen megnövekedett biohasznosulásra lehet következtetni (28, 29). A jobb biohasznosuláshoz az is hozzájárul, hogy az LCP-Tac a gyomor-bél traktus egész szakaszán – így az alacsonyabb CYP3A-expressziót mutató distalis bélszakaszokon is – képes felszívódni (2. ábra) (18, 30, 31).

Az ASTCOFF vizsgálat a világon elsőként részletesen tanulmányozta és összehasonlította három, a klinikumban is elérhető takrolimuskészítmény farmakokinetikai tulajdonságait (IR-Tac, ER-Tac, LCP-Tac). A nyílt, prospektív, randomizált, kétkaros, három időszakos kereszttezett vizsgálatba bevont stabil vesetranszplantált betegek (n=30) hét napig kapták mindegyik készítményt, majd vérmintavétel történt 24 órában (farmakokinetikai profil elemzése). A szerzők azt találták, hogy az LCP-Tac esetén volt a legkisebb a napi gyógyszer-szint-ingadozás, illetve az IR-Tac-hoz képest 30%, az ER-Tac-hoz képest pedig 36%-os dóziscsökkenés volt elérhető ugyanolyan célkoncentráció esetén (31). Az expozíció IR-Tac-ra korrigálása után a C_{max} 17%-kal alacsonyabb volt LCP-Tac esetén, a másik két formulához képest (31).

De novo vesetranszplantált betegek prospektív randomizált vizsgálata során ER-Tac készítményt és LCP-Tac készítményt összehasonlítva nem tapasztaltak különbséget hatékonyság és biztonságosság terén, viszont a korábbi eredményekhez hasonlóan jobb volt az LCP-Tac készítmény biohasznosulása, alacsonyabb a csúcsvérszintek mély szintekhez viszonyított ingadozása, valamint a csúcsszintek nagysága is alacsonyabb volt, ami felvetheti, hogy ez a formula előnyösebb lehet a C_{max} -függő nem kívánt hatások megelőzése terén (32, 33). Az ASERTAA vizsgálat külön foglalkozott a szövődményekre hajlamosabb afroamerikai vesetranszplantált recipiensek mint egyedi rizikócsoporthoz viszonyítva (34). Ismert ugyanis, hogy a kaukázusi rasszhoz viszonyítva a CYP3A5 1*/1* vagy /3* vagy /6* genotípusra és így a CYP3A5-

expresszióra hajlamosabb fekete bőrű betegeknek a gyorsabb gyógyszer-metabolizmus miatt nagyobb takrolimusdagra lehet szükségük hasonló mélyponti vérszintek eléréséhez (25, 27, 34). A randomizált (n=50), prospektív, kereszttezett farmakogenetikai ASERTAA vizsgálat az IR-Tac és LCP-Tac készítményeket hasonlított össze afroamerikai vesetranszplantált recipienseknél (34). Azt találták, hogy a terápiás takrolimus mélyponti koncentráció elérése IR-Tac-kal a legtöbb afroamerikai betegnél szignifikánsan magasabb csúcskoncentrációt eredményezett, ami esetükben potenciálisan megemelheti a toxicitás és a nem kívánt események előfordulásának rizikóját (34). A szerzők szerint ez a farmakogenetikai-farmakokinetikai hatás csökkenthető az LCP-Tac elhúzó felszívódásával és C_{max} értékével (34).

A takrolimus mellékhatásai

A ciklosporinhoz viszonyított számos előnye ellenére a takrolimus jelentős mellékhatásprofilal is rendelkezik, az alkalmazott készítmény típusától függetlenül. A leggyakoribb toxikus mellékhatások – a teljesség igénye nélkül – a következők: vesekárosodás (nefrotoxicitás), neurotoxicitás (jellemzően kézremegés – tremor formájában jelentkezik, de memóriazavar és más ritkább tünetek is megjelenhetnek), szénhidrátanyagcsere-zavar (új keletű poszttranszplantációs diabéteszhez vezethet, vagy a meglévőt ronthatja) emésztőrendszeri zavarok, elsősorban hasmenés jelentkezhet és gyakori a húgysav- és magnéziumanyagcsere-zavar (35). A takrolimus egyik leggyakoribb mellékhatása a tremor, amely korrelál az alkalmazott gyógyszer csúcsdózis-koncentrációjával. A STRATO klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy IR-Tac-ról LCP-Tac-ra konvertált betegek esetén a remegés jelentősen javult (36, 37).

A C/D arány jelentősége

Általánosságban elmondható, hogy az ajánlott takrolimus küszöbérték alatti expozíció a transzplantátum kilökődésének és

a graft elégtelenségének kockázatával jár, míg az ajánlott felső határt meghaladó expozíció fokozza a súlyos mellékhatások kockázatát (27). A „finom egyensúly” megtalálása és beállítása kulcsfontosságú, de igen nehéz feladat. A takrolimusz személyre szabott terápiájához a vesefunkciók és a mélyponti koncentrációk (trough blood level – TL) monitorozásán túl újabb adatok alapján segítséget nyújthat a koncentráció/dózis arány (TL/TDD vagy röviden C/D) meghatározása is. A „TL” vagy „C” a takrolimusz mélyponti vérkoncentrációját (C_{min}) jelenti (ng/ml), a „TDD” vagy „D” pedig a takrolimusz teljes napi dózist (mg). *Thölking* és munkatársai már 2014-ben leírták az alacsony C/D arány kedvezőtlen kimenetelre vonatkozó prognosztikai jelentőségét. A szerzők szerint a C/D arány potenciális prediktora lehet a kalcineurininhibitorok okozta nefrotoxicitásnak, a BK polyomavírussal összefüggő nephropathiának és a vesetranszplantációt követő magasabb halálzási rátának (38). A szerzők azt is leírják, úgynevezett gyors metabolizálók esetén ($C/D < 1,05$ ng/ml*1/mg) alacsonyabb eGFR-értékek voltak jellemzők, és magasabb napi takrolimuszadagokkal kellett kezelni őket, mint a közepes ($C/D = 1,05–1,54$) és lassú ($C/D \geq 1,55$ ng/ml*1/mg) metabolizáló csoportba tartozókat (38).

Friss beszámoló egy magyarországi valóélet-vizsgálatról

Az LCP-Tac hatékonyságát és biztonságosságát elemző „Vesetranszplantált betegeknél alkalmazott különböző takrolimusz hatóanyag-tartalmú készítmények hatékonyságának értékelése” című egycentrumos (Simmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 2021. október 1-jétől Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika), 12 hónapos időtartamú, felnőtt vesetranszplantált betegek körében végzett, beavatkozással nem járó, megfigyeléses vizsgálat során a takrolimusz készítmények hatékonyságának felmérése a valós betegellátás körülményei között zajlott. A vizsgálat az ETT TUKEB szakhatósági állásfoglalása alapján az OGYÉI által engedélyezett (OGYÉI/5803-5/2017) protokoll szerint és a vonatkozó hazai jogszabályoknak megfelelően zajlott. A vizsgálat 2019-ben zárult le. A részletes statisztikai analízis jelenleg is zajlik, de az előzetes eredmények azt mutatják, hogy az LCP-Tac kezelés napi egyszeri adagolással hatékony és biztonságos fenntartó immunszuppressziót biztosít a vesetranszplantált betegek számára. A vizsgálat részletes eredményei további szakmai újdonságot jelenthetnek a transzplantációs sebész, nefrológus és belgyógyász szakma számára a vesetranszplantált betegek körében alkalmazott LCP-Tac tulajdonságait illetően.

Összefoglalás

A MeltDose®-technológia sikeresen javította az immunszuppresszáns takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságait azáltal, hogy a gyógyszermolekulák egy speciális hordozómátrixról fokozatosan szabadulnak fel. Az így kapott új gyógyszerforma (LCP-Tac) legfontosabb előnyei az egyenletes és elnyújtott felszívódás, valamint a napi egyszeri adagolás. Az LCP-Tac nyújtott orális felszívódási profil mellett képes a takrolimuszra jellemző szűk terápiás ablakon belül elérni a maximális vérkoncentrációt, valamint a megnövekedett biohasznosulásnak köszönhetően alacsonyabb szükséges dózisok használata válhat lehetővé, ezért használatkor csökkenhet a C_{max} -függő mellékhatások előfordulásának

kockázata. Az LCP-Tac alkalmazása a jelenlegi adatok alapján előnnyel járhat a takrolimusz-dozírozás szempontjából magasabb kockázatú betegek esetén, mint például a gyorsan metabolizálók (CYP3A5 expresszorok), HLA-szenitizált személyek, illetve akár az idősek körében, akik érzékenyebbek lehetnek a takrolimusz nefro- és neurotoxikus mellékhatásaira, valamint az ISU-indukált fertőzésekre (39). Az idős betegeknél ugyanis az immunválasz is általában gyengébb, így a szokásosnál alacsonyabb dózisu ISU-terápia is célvezető lehet (27, 39). Az egyre növekvő számú való életben végzett megfigyeléses vizsgálatok alátámasztják, hogy az LCP-Tac hatékonyan és biztonságosan alkalmazható vesetranszplantáltak fenntartó immunszuppresszív kezelésének bázisaként. Annak pontos megítélésére, hogy milyen további előny származhat a készítmény alkalmazásából különböző fenntartó immunszuppresszív szerekkel kombinációban történő alkalmazása során a vesegráftúlélés és a mellékhatások tekintetében, még további klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges.

A közlemény megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.

Irodalom

1. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17088. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
2. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11:2093-109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>
3. Nemes B, Szederkényi E, Nagy KK, et al. A Summary of Transplantation Activity in Hungary. *Transplant Proc* 2019;51:1202-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.006>
4. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033540>
5. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:332-43. <https://doi.org/10.2215/CJN.08570814>
6. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DR. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev* 2016;48: 88-112. <https://doi.org/10.3109/03602532.2016.1151037>
7. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Int* 2010;77:299-311. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>
8. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. H. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40:1249-55. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.40.1249>
9. Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: a decade in review. *Transplantation* 2004;77:S41-S43. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000126926.61434.a5>
10. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:141-9. <https://doi.org/10.1007/s00467-001-0795-9>
11. Elérhető az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) hivatalos honlapján: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protopic>
12. Varga E, Kemény L. A kalcineurinalgátlók alkalmazása atópiás dermatitisben. *Magyar Dermatológiai Társulat. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (BVSZ)* 2017;93(5):235-9. <https://doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.5.7>
13. Elérhető az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) hivatalos honlapján: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/prograf>
14. Włodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F, et al. Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimus-based regimens. *Transpl Int* 2005;18:157-62. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2004.00011.x>
15. Grenda R, Watson A, Trompeter R, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant* 2010;10:828-36. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03047.x>
16. Elérhető az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) hivatalos honlapján: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/advaGRAF>
17. Elérhető az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) hivatalos honlapján: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/envarsus>
18. Grinyó JM, Petruzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1567-79. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.983903>

19. Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2020;20:2318-31. <https://doi.org/10.1111/ajt.15898>
20. Mengel M, Sis B, Haas M, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2012;12:563-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03926.x>
21. Rempert A, Ivanyi B, Mathe Z, et al. Better understanding of transplant glomerulopathy secondary to chronic antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1825-33. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu371>
22. MeltDose® Technology by the US Patent and Trademark Office. US7217431
23. Veloxis Pharmaceuticals A/S. <https://bit.ly/348I9TY>
24. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, Dobbels F, Vanrenterghem Y, Kanaan N, ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013;95:333-40. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182725532>
25. Envarsus® alkalmazási előírás (ENVARUS, INN-Tacrolimus (as monohydrate)). <https://bit.ly/3rlWT9q>
26. Fructuoso AS, Ruiz JC, Franco A, et al. Effectiveness and safety of the conversion to MeltDose® extended-release tacrolimus from other formulations of tacrolimus in stable kidney transplant patients: A retrospective study. *Clin Transplant* 2020;34:e13767. <https://doi.org/10.1111/ctr.13767>
27. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit* 2019;41:261-307. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000640>
28. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, et al. Conversion From Twice-Daily Tacrolimus to Once-Daily Extended Release Tacrolimus (LCPT): the Phase III Randomized MELT Trial. *Am J Transplant* 2013;13:760-769. <https://doi.org/10.1111/ajt.12035>
29. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, et al. Once Daily LCP-Tacro MeltDose® Tacrolimus Vs. Twice Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplants: one-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Transplant* 2014;14:2796-806. <https://doi.org/10.1111/ajt.12955>
30. Nigro V, Glicklich A, Weinberg J. Improved bioavailability of MELTDLOSE once-daily formulation of tacrolimus (LCPTacro) with controlled agglomeration allows for consistent absorption over 24 hrs: a scintigraphic and pharmacokinetic evaluation (abstract B1034). American Transplant Congress, 2013.
31. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, et al. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (AST-COFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant* 2017;17:432-42. <https://doi.org/10.1111/ajt.13935>
32. Niioka T, Satoh S, Kagaya H, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacogenetics of once- and twice-daily tacrolimus in the early stage after renal transplantation. *Transplantation* 2012;94:1013-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31826bc400>
33. Kamar N, Cassuto E, Piotti G, et al. Pharmacokinetics of prolonged-release once-daily formulations of tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: a randomized, parallel-group, open-label, multicenter study. *Adv Ther* 2019;36:462-77. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0855-1>
34. Trofe-Clark J, Brennan DC, West-Thielke P, et al. Results of ASERTAA, a Randomized Prospective Crossover Pharmacogenetic Study of Immediate-Release Versus Extended-Release Tacrolimus in African American Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2018;71:315-26. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.018>
35. Shrestha BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences. *Exp Clin Transplant* 2017;15:1-9. <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0157>
36. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, Nigro V, Morgan JC, STRATO Investigators. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-Tacro (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant* 2015;29:796-805. <https://doi.org/10.1111/ctr.12581>
37. Borda B. Vesetranszplantáció utáni tremor összehasonlítása IR-takrolimuszt és LCP-takrolimuszt szedők körében. *Hypertonia és Nephrologia* 2020;24:144-6. <https://doi.org/10.33668/hn.24.009>
38. Thölking G, Fortmann C, Koch R, et al. The Tacrolimus Metabolism Rate Influences Renal Function after Kidney Transplantation. *PLoS ONE* 2014;9(10):e111128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111128>
39. Oberbauer R, Bestard O, Furian L, et al. Optimization of tacrolimus in kidney transplantation: New pharmacokinetic perspectives. *Transplant Rev (Orlando)* 2020;34(2):100531. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100531>

TÁRSASÁGI HÍR

Kitüntetések



A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) Díj és Díszoklevél Bizottsága 2021-ben *prof. dr. Székács Bélát* és *dr. Szegedi Jánost* MOTESZ-díj, *prof. dr. Nagy Juditot* pedig MOTESZ-díszoklevél kitüntetésben részesítette.

A díj és a díszoklevél odaítéléséről a Szövetségi Tanács dönt. Az alapítás célja, hogy a MOTESZ kitüntesse a kiemelkedő munkát végző társadalmi aktivistáit, akik elkötelezettek a szövetség céljai iránt és a tagegyesületek közötti együttműködésért, akik több éven keresztül magas színvonalon végezték munkájukat a szövetség egészének formálása, működése és fejlődése érdekében.

Szívből gratulálunk a kitüntetetteknek a rangos elismeréshez és további szakmai sikereket kívánunk!

REFERÁTUMOK

A vérnyomás emelkedése a Covid-19-pandémia alatt az amerikai egyesült államokbeli felnőtteken

Laffin LJ, et al. Rise in Blood Pressure Observed Among US Adults During the COVID-19 Pandemic. *Circulation* 2021 Dec. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057075>

A 2018 január–2020. március közötti vérnyomásértékekhez képest a 2020 áprilisa és decembere között feljegyzett vérnyomásértékek minden hónapban 1,10–2,50/0,14–0,53 Hgmm-rel meghaladták a 2020 márciusa előtt mért vérnyomást, 463 585

személy adatait összesítve. Ez minden korcsoportban és nemben jelentkezett, a nőknél nagyobb mértékben. Az időseken a szisztolés, a fiatalokon a diasztolés érték változása volt a jelentősebb.

A fizikai terhelés hatása a vérnyomásra a krónikus vesebetegségben: randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatok szisztémás áttekintés és metaanalízise

Thompson S, Wiebe N, Padwai RS, Gyenes G, et al. The effect of exercise on blood pressure in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2019 Febr. 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211032>

A magas vérnyomás mérséklésére szánt fizikai aktivitás hatásos a nem vesebeteg népességben, a mérték 8 Hgmm nagyságrendű. De javítja-e a krónikus vesebeteg állapotát? Általában heti három felügyelt programot teljesítettek. Az 1467 közleményből tizenkettőt találtak alkalmasnak az elemzésre 335 beteggel, ebből hatot Észak-Amerikából írtak. A kiindulási vérnyomás 121–143/74–88 Hgmm volt. 12–56, átlag 21 hétig követték a

betegeket. Egy kivétellel – tajcsi – aerob edzést végeztek, négy esetben nagy intenzitásút, öt tanulmányban centrumban. Az edzés 12–16. hetében 4,93, a 24–26. hetében 10,94 Hgmm volt a csökkenés, a legmesszibb időpontban -4,33 Hgmm. Az ABPM-mel mért vérnyomás -5,4, 7,5, 18,0 Hgmm-rel lett alacsonyabb egy éven belüli mérési időpontokban. Az artériás merevségre és az endothelfunkcióra nem volt hatás.

Kapcsolat a fizikai teljesítmény és a halálozás között a krónikus vesebetegeken

Roshanravan B, et al. Association between Physical Performance and All-Cause Mortality in CKD. *J Amer Soc Nephrol* 2013;24(5):822-830. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070702>

A 2–4. stádiumú 385 vesebeteg átlagéletkora 63 év, GFR 41 ml/perc/1,73 m². A markolóerő megtartott volt, de az alsó végtag teljesítménye (időegység alatti felállás-leülés: TUAG), harperces járássebesség legalább harmadával kisebb a normálistól. A hároméves kísérés alatt ötvenen haltak meg: min-

den 0,1 m/mp-cel lassabb járássebesség 26%-kal nagyobb esélyt jelentett a meghalásra, 1 mp-cel hosszabb TUAG 8%-kal nagyobb esélyt jelzett a halálozásra. A járássebességet is figyelembe véve a GFR mellett jelentősen javítja a hároméves prognózist.

A különböző edzésfajták hatása a hypertóniásokra

Zhenghui Lu, et al. A Mixed Comparisons of Aerobic Training With Different Volumes and Intensities of Physical Exercise in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022 Jan. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.770975>

A tizenkét tanulmány, 846 személyen azt mutatja, hogy a közepes intenzitású edzés mérsékli a legnagyobb mértékben a hypertóniások vérnyomását. A nagy intenzitású interval edzés (HIIT) a testtömeg és a nyugalmi pulzus csökkentésében a legeredményesebb. A tartós és nagy volumenű edzésnek van a legkedvezőbb

hatása az egészségre. Kezdetben a közepes intenzitású, majd a még több kedvező hatással járó nagy volumenű és intenzitású testmozgás hozza a legjobb védelmet a hypertóniásoknak (is).

A referátumokat összeállította: **Apor Péter**

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A vércukorcsökkentésen túl. Az SGLT-2-gátlók a vesevédelemben

SIMONYI Gábor

Dél-budai Centrumkórház-Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Hypertonia Centrum

ÖSSZEFOGLALÁS – Az SGLT-2-gátlókkal végzett cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok eredményei igazolták, hogy vércukorcsökkentő és kedvező cardiovascularis hatásai mellett renoprotektívek is. Az SGLT-2-gátlók renoprotektív hatásai háttérben számos mechanizmust igazoltak, amelyek eredményeként csökken az albuminuria és a vesefunkció-romlás üteme. Nefroprotektív hatásai igen széles eGFR-tartományban és albuminuriakategóriákban érvényesülnek. A DAPA-CKD vizsgálatban igazolták, hogy a dapagliflozin a diabetes jelenlététől, a kiindulási eGFR-értéktől függetlenül fejti ki nefroprotektív hatását, miközben kedvező hatást gyakorol a cardiovascularis végpontokra és az összhalálózásra is. Az SGLT-2-gátlók kedvező renalis eredményeinek igazolását követően nem véletlen, hogy bekerültek a krónikus vesebetegség kezelésének hazai és nemzetközi ajánlásaiba.

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség, diabetes mellitus, SGLT-2-gátló, vesevédelem

Beyond the blood sugar reduction. SGLT-2 inhibitors in kidney protection

Simonyi G.

Summary – Results of cardiovascular safety studies with SGLT-2 inhibitors have shown that in addition to their hypoglycaemic and beneficial cardiovascular effects, they are renoprotective. A number of mechanisms underlying the renoprotective effects of SGLT-2 inhibitors have been shown to reduce albuminuria and deterioration of renal function. Their nephroprotective effects extend over a very wide range of eGFR and albuminuria categories. In the DAPA-CKD study, dapagliflozin was shown to exert its nephroprotective effect regardless of the presence of diabetes and a baseline eGFR, while also having a beneficial effect on cardiovascular endpoints and mortality. Following the confirmation of favourable renal results for SGLT-2 inhibitors, it is no coincidence that they have been included in national and international recommendations for the treatment of chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, diabetes mellitus, SGLT-2 inhibitor, kidney protection

RÖVIDÍTÉSEK

CI = konfidenciaintervallum
 CTGF = connective tissue growth factor
 CVOT = Cardiovascular Outcome Trial
 ESC = Európai Kardiológus Társaság
 ESRD = End-Stage Renal Disease
 HIF-1 = hypoxia-inducible factor-1
 HR = hazard ratio
 KV = cardiovascularis
 KVB = krónikus vesebetegség
 mTORC1 = mechanistic target of rapamycin complex1
 NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey
 RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
 TGF-β = transforming growth factor beta

Bevezetés

A krónikus vesebetegség (KVB) egyáltalán nem ritka jelenség, hanem népbetegségnek is tekinthető. Az Amerikai Egyesült Államokban egy reprezentatív felmérés (NHANES 2015–2018)

adatai szerint a 20 évesnél idősebbek 13,3%-át érintette (1). A KVB globális prevalenciája egy felmérés szerint 9,1%-nak adódott, és 2017-ben a KVB miatti halálózást 1,2 millióra becsülték. E felmérés szerint hazánkban a KVB 1 323 316 felnőttet érint (2).

Levelezési cím:

Dr. Simonyi Gábor PhD,
 Dél-budai Centrumkórház-Szent
 Imre Egyetemi Oktatókórház,
 Anyagcsere Központ,
 Hypertonia Centrum;
 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
 E-mail: bmbel3@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.005>

Hypertonia és Nephrologia
 2022;26(1):47-50.

A KVB legfontosabb kockázati tényezői a hipertónia, a diabetes, az atherogen dyslipidaemia, az elhízás, a metabolikus szindróma, a kismértékű fizikai aktivitás és a dohányzás (1). A krónikus vesebetegség ugyanakkor korai halált, rosszabb életminőséget, illetve az egészségügyi kiadások növekedését okozza. Mindezek mellett a kezeletlen KVB végstádiumú veseelégtelenséghez vezethet, amely dialízist vagy vesetranszplantációt tehet szükségessé (3).

A KVB mint KV kockázati tényező

Régóta ismert, hogy a krónikus vesebetegség független cardiovascularis (KV) kockázati tényező, ezért az ESC a nagy (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) vagy az igen nagy kockázati (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) kategóriába sorolta. A KVB fokozza a cardiovascularis betegségek mortalitásának a kockázatát, amely többszörösére emelkedik hipertónia és diabetes együttes jelenlétekor. Mindezek miatt nagyon fontos ezek korai felismerése és kezelése, mivel ebben az esetben csökken a cardiorenalis betegségek kockázata, illetve a KVB progressziója is mérséklődhet (2).

Renalis védelem az SGLT-2-gátlókkal végzett CVOT-vizsgálatokban

A CVOT-vizsgálatokkal kezdve, a legutóbb publikált DAPA-CKD-val bezárólag az SGLT-2-gátlók ismételtén igazolták nefroprotektív hatásukat. Az empagliflozinnal végzett és elsőnek publikált EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban (4) a nagy KV kockázattal rendelkező cukorbetegknél (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) az átlagos eGFR-érték 74 \pm 21 ml/min/1,73 m² volt alaphelyzetben. E betegek közül 25,9% rendelkezett 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-rel. A cukorbetegek 59,4%-a normoalbuminuriásnak számított, míg 29% micro- és 11% macroalbuminuriás volt. Az összevont renalis végpont (macroalbuminuriába történő progresszió, a szérumkreatinin-szint megduplázódása, amelyet \leq 45 ml/min/1,73 m² kísért, vesepótló kezelés indítása vagy renalis halál) kockázata alacsonyabbnak bizonyult az empagliflozincsoportban a placebohoz képest (HR=0,61, 95%-os CI 0,53–0,70, p<0,001). Az összevont vesevégpont erősségét jelzi, hogy egyenként is mind szignifikánsan jobbnak bizonyultak a placebohoz képest a medián 3,1 éves követés végére. A vizsgálat post hoc analízisében a vesebetegség progressziójának késleltetése függetlennek bizonyult az albuminuriától és a kiinduláskor észlelt eGFR-értéktől.

A CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) CVOT-vizsgálatban a fentiekhez hasonló eGFR bevonási kritérium mellett a nagy KV kockázattal rendelkező cukorbeteg eGFR-értéke 76,5 \pm 20,5 ml/min/1,73 m² volt (5). A követés tartama medián 18,2 hónap volt. A cukorbetegek 20,1%-a rendelkezett 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-rel, 69,8%-a volt normoalbuminuriás, 22,6% micro- és 7,6% macroalbuminuriás. Az összevont renalis végpont (legalább két egymást követő méréssel igazolt legalább 40%-os eGFR-csökkenés, vesepótló kezelés indítása vagy renalis halál) ebben a vizsgálatban is az aktív ágban, azaz a kanagliflozinnal kezeltékben járt alacsonyabb relatív kockázattal (HR=0,60, 95%-os CI 0,47–0,77, p<0,001) a placebohoz képest.

A DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) vizsgálatban (6) a protokoll szerint \geq 60 ml/min eGFR-értékkel rendel-

kező cukorbetegeket vontak be, ugyanakkor 7,4% rendelkezett 60 ml/min alatti értékkel. A beteget medián 4,2 évig követték. A cukorbetegek 67,9%-a volt normoalbuminuriás, 23,4% micro- és 6,8% macroalbuminuriás. Az összetett renalis végpont (\geq 40%-os eGFR-csökkenés a határként meghúzott <60 ml/min alá, az új végstádiumú vesebetegség vagy vesetranszplantáció vagy renalis/KV halál) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult (HR=0,76, 95%-os CI 0,67–0,87, p<0,001) a dapagliflozincsoportban, a placebohoz képest.

A VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardio-Vascular outcomes trial) (7) vizsgálatban az összevont vesevégpont (renalis halál, a vesepótló kezelés szükségessége vagy a szérumkreatinin-szint megduplázódása) az ertugliflozinterápia hatására – a placebohoz képest – nem változott szignifikánsan (HR=0,81 95%-os CI 0,63–1,04, p=0,08) (1. ábra) a medián 3,0 éves követés végére. Ennek a meglepő eredménynek legfőbb oka az összetett renalis végpont elemeinek nem megfelelő megválogatása volt, mivel például a CANVAS vagy az EMPA-REG renalis összetett végpontjának elemeinek a számításával már szignifikáns (HR=0,66, 95%-os CI 0,50–0,88, p<0,01) lett volna (8).

Mindezek az eredmények konzisztensen bizonyították, hogy az SGLT-2-gátlók kifejezett nefroprotektív hatással rendelkeznek cukorbetegben, amelyek függetlennek bizonyultak a kiindulási eGFR-értéktől és az albuminuria mértékétől is.

Nefroprotekciónem cukorbetegben

Az SGLT-2-gátlóknak a CVOT-vizsgálatokban cukorbetegben igazolt igen kedvező vesehatásai miatt felmerült az a kérdés, hogy kiterjeszhető-e mindez diabeteses vesebetegre, illetve cukorbetegségben nem szenvedő krónikus vesebetegre is.

A CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) vizsgálat volt az első, amelyben egy SGLT-2-gátlónak kifejezetten a KVB-re kifejtett hatását vizsgálták (9). A 2,62 évig tartó, kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálatba bevont 2-es típusú microalbuminuriás cukorbeteg eGFR-értéke 30–90 ml/min/1,73 m² között mozgott. A vizsgálatot már korábban – 2,66 év medián követés után –, a tervezett határidő előtt lezárták, mivel az aktív ágon olyan előnyök jelentkeztek, hogy etikai szempontból nem lehetett folytatni. A 2-3-as stádiumú, proteinuriás KVB alcsoportokban a kanagliflozin szignifikánsan csökkentette az elsődleges összevont végpont (a szérumkreatinin-szint megduplázódása, a végstádiumú vesebetegség vagy renalis/cardialis halál) kockázatát (HR=0,70, 95%-os CI 0,59–0,82, p<0,0001). Mindezek mellett a kanagliflozin hasznossága kifejezettebbnek bizonyult rosszabb vesefunkció és kifejezettebb proteinuria esetén. A korábban dokumentált szívelégtelenségben szenvedők alcsoportjában a kanagliflozin szignifikánsan csökkentette a hospitalizáció kockázatát (HR=0,61, 95%-os CI 0,47–0,80, p<0,001).

A DAPA-CKD vizsgálatban (The Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) a dapagliflozin olyan eredményesnek bizonyult a 2-4. stádiumú CKD-ban szenvedőknél, hogy az interim elemzést követően, a független Data Monitoring Committee ajánlásának megfelelően – a nagymértékű, a dapagliflozin javára jelentkező különbség miatt – idő előtt (2,4 év után) leállították (10). A kettős vak, multicentrikus, randomizált, placebokontrollált vizsgálatban a 10 mg dapagliflozin hatásosságát tanulmányozták olyan, T2DM-ben szenvedő, vagy

1. ábra. Az összevont vesevégpontok az SGLT-2-gátlókkal végzett CVOT-vizsgálatokban

	Összevont végpontok	HR (95%-os CI)
EMPA-REG OUTCOME	Macroalbuminuriába történő progresszió, a szérumkreatinin-szint megduplázódása, amelyet ≤ 45 ml/min/1,73 m ² kísért, vesepótló kezelés indítása vagy renalis halál.	0,54 (0,40–0,75)
CANVAS-PROGRAM	Legalább két egymást követő méréssel igazolt legalább 40%-os eGFR-csökkenés, vesepótló kezelés indítása vagy renalis halál.	0,60 (0,47–0,77)
DECLARE-TIMI 58	$\geq 40\%$ -os eGFR-csökkenés a határként meghúzott <60 ml/min alá, az új végstádiumú vesebetegség vagy vesetranszplantáció vagy renalis/KV halál.	0,53 (0,43–0,66)
VERTIS CV	Renalis halál, a vesepótló kezelés szükségessége vagy a szérumkreatinin-szint megduplázódása.	0,81 (0,63–1,04)

nem diabetese, 2-4. stádiumú CKD-betegeknél, akiknél kóros albuminuria jelentkezett. A dapagliflozint napi egyszeri dózisban alkalmazták a standard kezelés mellett. Az összetett elsődleges végpont a veseműködés romlásának, illetve a mortalitás kockázata (a meghatározás szerint az eGFR $\geq 50\%$ -os romlása, ESRD, vagy CV/renalis halálozás) volt. A másodlagos végpontok között találjuk az összetett renalis végpont (tartós, $\geq 50\%$ -os eGFR-csökkenés, ESRD és renalis halálozás) első megjelenéséig eltelt időt, a KV halálozás, a szívelégtelenség miatt történő hospitalizáció, illetve bármely okból bekövetkező halálozás összetett végpontját. A dapagliflozin, a standard kezelés mellett alkalmazva, 39%-os szignifikáns relatív rizikó-csökkenést mutatott az elsődleges összetett végpont tekintetében a placebohoz képest (HR: 0,61; 95%-os CI: 0,51–0,72; $p < 0,001$), amely 5,3%-os abszolút rizikócsökkenést (ARR) jelentett. Az eredmények 2-es típusú diabetesben szenvedő és nem diabetese betegeknél egyaránt konzisztensnek bizonyultak. A vizsgálatban az összevont végpontok mellett a bármely okból bekövetkező halálozás is szignifikánsan csökkent (31%-os relatív kockázatcsökkenés, HR=0,69, 95%-os CI: 0,53–0,88, $p=0,004$). A dapagliflozin volt az első hatóanyag, amely jelentősen meghosszabbította a 2-es típusú diabetesben szenvedő, illetve a nem diabetese krónikus vesebetegek túlélését egy renalis végpontú, betegségkimeneteli vizsgálatban.

A DAPA-CKD vizsgálatba 270, IgA-nephropathiában szenvedő krónikus vesebeteget is bevontak (17). Ebben az előre meghatározott alcsoportban a dapagliflozin – a placebohoz képest – szignifikánsan, 71%-kal csökkentette az elsődleges összevont végpont relatív kockázatát (az abszolút kockázatcsökkenés 10,7% volt).

A folyamatban lévő EMPA-KIDNEY vizsgálatot (12) a DAPA-CKD-hoz hasonlóan arra tervezték, hogy túlnyomórészt nem diabetese KVB-ben tanulmányozzák a vesevégpontokat. Ennek eredménye 2022-ben várható.

Az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatásainak főbb elemei

Az SGLT-2-gátlók számos, összetett renalis és extrarenalis hatás útján biztosítják a vese védelmét. Elsődleges renoprotektív hatásuk a tubuloglomerularis feed-back befolyásolásán keresztül történik, a proximális tubularis nátriumfelszívódás csökkenésével, illetve ennek következtében mérséklődő intraglomerularis

hypertonián és a glomerulus afferens arterioláinak vasoconstrictióján keresztül. Az intraglomerularis hypertoniának az albuminuria fontos markere, végeredményben a krónikus vesebetegség progressziójának végső közös útja, amely a csökkenő nefronszám miatt indukált hiperfiltráció következménye, a még működő glomerulusokban (12).

Renalis hatások

Az SGLT-2-gátlók a proximális tubulusban gátolják a nátriumfelszívódást, amely növeli a macula densába jutó NaCl mennyiségét. Ez utóbbi aktiválja a tubuloglomerularis feed-backet, enyhíti a glomerularis hypertoniát és hiperfiltrációt az afferens arteriola vasodilatatio és az efferens arteriola vasoconstrictióval ellentétes hatásai útján. A natriuresis mindezeket túl csökkenti a diabetesben fokozottan működő nátrium-hidrogén cserélő 3 (sodium-hydrogen exchanger – NHE3) működését (13).

A fokozott oxidatív stresszel és a diabeteses KVB-ben fennálló alacsony aktivitású, krónikus imflammatióval is szembe kell néznünk, mivel a proinflammatorikus folyamatok aktiválása elősegíti a vesebetegség progresszióját. A krónikus hypoxia, a hyperglycaemia, a RAAS-aktiváció a TGF- β (transforming growth factor beta) és a CTGF (connective tissue growth factor) hatásain keresztül segítik elő a fibrogenesist. Az SGLT-2-gátlók csökkentik a gyulladásos markerek szintjét és a tubularis fibrosist, amelyben szerepet játszik az mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex1)-gátlás is. Az SGLT-2-gátlók hatása miatt csökkenő tubularis nátrium- és glükózterhelés javítja a szöveti oxigenizációt a HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) termelés mérséklésével, amely tubularis védelmet is biztosít (14).

Az SGLT-2-gátlók javítják a renalis corticalis oxigenizációt, ugyanakkor a Na⁺- és glükózreabszorpció distalisabb nefronszakaszok felé való tolodása miatt a medullaris oxigenizációt rontják. Részen emiatt, részben direkt hatások következtében stimulálják a HIF-2 α -t, amely az EPO-termelésért elsősorban felelős HIF-izofoma, valamint antiinflammatorikus és antifibroticus hatása is van (15, 16).

Extrarenalis hatások

Az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatásában közrejátsszik vérnyomáscsökkentő tulajdonságuk. A szisztolés vérnyomást átlagosan

4,6 Hgmm-rel, míg a diasztolés 1,2 Hgmm-rel csökkentik (17). Az SGLT-2-gátlók vérnyomáscsökkentő hatása főleg a volumen-depléción keresztül érvényesül, de emellett szerepet játszik direkt vasodilatatív és az intracelluláris Ca^{++} -szint-csökkentő hatásuk is. Mindezekon túlmenően az SGLT-2-gátlók kedvezően befolyásolják a RAAS és az SNS aktivitását, és egyes adatok szerint mérséklék az artériás stiffneszt is (18).

A renális glucosuria nemcsak a vércukorszintet csökkenti, hanem a testsúlyt is mérsékli a kalóriaveszteség miatt. A dapagliflozin csökkenti a glükóztotoxicitást, javítja az inzulinérzékenységet, a lipidprofilot, illetve az elhízás indukálta inflammatiót és az oxidatív stresszt (19). Az SGLT-2-gátlók csökkentik a húgysav-reabszorpciót és növelik a húgysavürítést, amely a proximális tubulusban megnövekedett glükózkoncentráció következménye. Az alacsonyabb húgysavszint kedvező hatást gyakorolhat a cardiovascularis kockázatra (20).

Biztonságosság, mellékhatások

Az SGLT-2-gátlók biztonságossága és tolerálhatósága alkalmassá teszik a hosszú távú terápiára. A DAPA-CKD vizsgálatban a dapagliflozin biztonságossága és tolerálhatósága összhangban állt a gyógyszer részletesen tanulmányozott biztonságossági profiljával. A vizsgálat során a dapagliflozin kezelésben részesült betegeknél kisebb arányban tapasztaltak súlyos nemkívánatos eseményt (29,5%), mint a placebót szedőknél (33,9%). A nemkívánatos események közül a genitális infekciók gyakoriságát növelhetik (4–6), klinikai szempontból pedig fontos, hogy ritkán a ketoacidosis kockázatát fokozhatják (6). Cukorbetegknél szoros eGFR-limitet állítottak fel az SGLT-2-gátló terápia indításakor, mivel alacsonyabb eGFR mellett csökken a glucosuriás hatás, ugyanakkor a KVB-ben a cukorbetegekkel és nem cukorbetegekkel végzett vizsgálatok eredményeinek ismeretében ez már a múlté (21).

Az SGLT-2-gátlók a hazai KVB ajánlásban

A nemrég napvilágot látott hazai, „A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése” című szakmai irányelvben az SGLT-2-gátlók alkalmazását is javasolják diabeteses vesebetegségben a KVB progressziójának és a KV kockázat csökkentésére. Jelenleg a dapagliflozin az egyetlen SGLT-2 gátló amely KVB-ben indikációval rendelkezik. Fenti hatásaiakon túlmenően megelőzik, illetve csökkentik a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve rehospitalizáció kockázatát, továbbá egyes SGLT-2-gátlók (empagliflozin, dapagliflozin) az atheroscleroticus cardiovascularis betegségek rizikóját is mérsékelik. IgA-nephropathiában a dapagliflozin (1×10 mg) adásával kedvező eredményt igazoltak. KVB-nél a dapagliflozin 25 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékig adható (3).

Összefoglalás

Az SGLT-2-gátlók mint antidiabeticumok kezdték pályafutásukat. A hatóanyagokkal végzett CVOT-vizsgálatokban a kedvező KV eredmények mellett renoprotektív hatásukra is fény derült. A nefroprotektív hatásukra fókuszáló RCT-vizsgálatok megerősítették kedvező vese- és KV preventív hatásait. Mindezek miatt az SGLT-2-gátló terápia hamar bekerült a KVB-k kezelésének fegyvertárába, mivel hatásosan és biztonságosan alkalmazhatók a mindennapokban.

Irodalom

1. *Kibria GMA, Crispen R.* Prevalence and trends of chronic kidney disease and its risk factors among US adults: An analysis of NHANES 2003-18. *Prev Med Rep* 2020;20:101193. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101193>
2. *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
3. <https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3533> (hozzáférés: 2021. 11.28.)
4. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
5. *Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al., CANVAS Program Collaborative Group.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
6. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
7. *Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators.* Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(15):1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
8. *Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al.; VERTIS CV Investigators.* Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021;64(6):1256-67. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>
9. *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
10. *Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
11. *Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021;100(1):215-24. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
12. *Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al.* The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11(6):749-61. <https://doi.org/10.1093/cjk/sfy090>
13. *van Bommel EJM, Lytvyn Y, Perkins BA, et al.* Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function. *Kidney Int* 2020;97(4):631-5. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.021>
14. *DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS.* Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:319-34. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
15. *Packer M.* Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):280-86. *Epub* 2020 Jul 23. PMID: 32711072. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.016>
16. *Sen T, Heerspink HJL.* A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metab.* 2021;33(4):732-9. *Epub* 2021 Mar 9. PMID: 33691091. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.016>
17. *Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al.* Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6(6):e004007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
18. *Herrington WG, Savarese G, Haynes R, et al.* Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2021(8):1260-75. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2286>
19. *Wang D, Luo Y, Wang X, et al.* The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):137. <https://doi.org/10.3390/ijms19010137>
20. *Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al.* SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35(7):391-404. <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>
21. *Scheen AJ.* An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(4):295-311. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1602116>

ESETBEMUTATÁS

SARS-CoV-2 fertőzés során kialakult alsó végtagi akut artériás elzáródás esete. „Örülök, hogy élek...”

VIRÁG Éva, JACZÓ Zsuzsana, VÁRADY Tímea, RAPCSÁNYI Andrea, SZABÓ Ildikó, RADELECZKI Sándor, GASPARIK Roland, SIMONYI Gábor, BARANYAI Árpád, SKRIBEK Levente, NAGYSZEGI Dóra, FARKAS Katalin, KOLOSSVÁRY Endre

Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Kolossváry Endre,
Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház;
Budapest 1115, Tétényi u. 12–16.
E-mail: kolossendre@gmail.com

Bevezetés

A 2019 decemberében elsőként Kínában (Wuhan) észlelésre került, későbbiekben SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) fertőzőként leírt megbetegedés azóta világméretű járvánnyá eszkalálódott (1). A pandémia magyarországi megjelenése 2020 tavaszára tehető, azóta immár a legújabb koronavírus-variáns (omikron) okozta 5. megbetegedési hullám kialakulását látjuk (2). A járványügyi szakemberek és az egészségügyi szolgáltatásért felelős szereplők elsődleges figyelmét a koronavírus-fertőzés kiváltotta tüdőgyógyászati manifesztáció, a koronavírus-fertőzésre jellemző kétoldali tüdőgyulladás kötötte le. Felismerésre került, hogy ez a kórkép a tüdőparenchyma súlyos károsodásával járhat, amely során a felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok (citokinvihar) hatására ARDS képében jelentkező légzési elégtelenség alakulhat ki. Mindez a halálozás elsődleges meghatározójának tűnt (3). Emellett kezdetben egyedi esetleírások, majd esetsorozatok, kohorszvizsgálatok eredményei jelezték, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés esetén fokozott thromboticus aktivitás okozta vénás és artériás megbetegedésekkel (micro- és macrothrombusok kialakulása) kell számolni (4–8). A prothromboticus állapot hátterében a véralvadás és a gyulladás folyamatainak komplex együttese valószínűsíthető, amiben kiindulópont lehet a vírus okozta endothelkárosodás (9–11).

Mindezek alapján a SARS-CoV-2 fertőzés extrapulmonalis manifesztációjaként a cardiovascularis rendszer érintettsége szintén meghatározó jelentőségű (12, 13). A vénás thromboembolia mellett az artériás rendszerben változatos lokalizációval (aorta, végtagi artériák, agyi erek, mesenterialis keringés, veseartéria, koszorúér) és ennek megfelelő akut klinikai képpel jelentkező thromboticus elzáródásokról számolnak be (5, 14–17).

Jelen esettanulmányunk egy SARS-CoV-2 fertőzéshez kapcsolódó alsó végtagi verőér-elzáródás történetét dolgozza fel.

Esetismertetés

Az 52 éves férfi beteg izolációs egységre történt felvételére körülbelül egy hete kezdődött száraz köhögés, visszatérő lázas

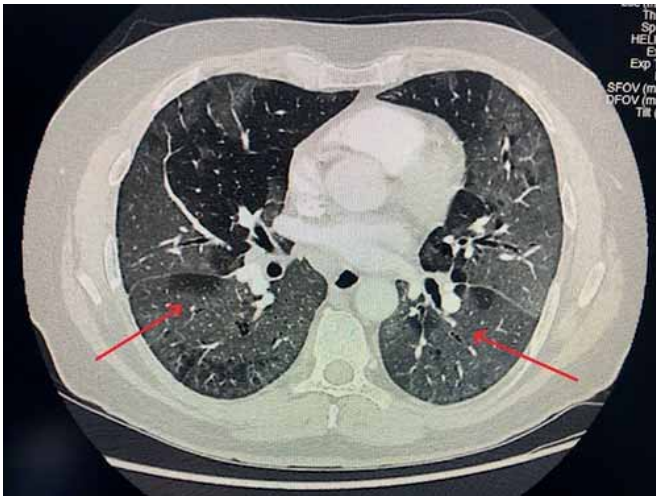
epizódok, fokozódó gyengeség (amely szinte teljes immobilizációhoz vezetett), légvételre és köhögésre jelentkező nyílallo háti fájdalmak és fokozódó légszomj miatt került sor.

Kórelőzményében néhány évvel korábban mellkasi fájdalom miatt zajlott invazív kardiológiai kivizsgálás szerepelt, amely coronaria-stentimplantációval végződött. Az esemény részleteiről, sajnos, dokumentáció nem állt rendelkezésünkre, így olyan releváns információról, mint a szívizom-károsodás mértéke, esetleges falmozgászavar, aneurysma jelenléte, nem volt tudomásunk. Mindazonáltal azt lehetett tudni, hogy ezen esemény ellenére a beteg kardiológiai vagy háziorvosi gondozásban nem vett részt, jelentős életmódváltást (dohányzásról történt leszokás kivételével) nem eszközölt és rendszeresen gyógyszert sem szedett.

Felvételekor fizikálisan céltartomány feletti vérnyomást (160/90 Hgmm), tachydyspnoét és hypoxiát (PO_2 40 Hgmm, O_2 -szaturáció 78%) észleltünk. Laboratóriumi paraméterei közül normális vérkép mellett mérsékelten emelkedett CRP (40,9 mg/l), emelkedett D-dimer (1,29 mg/l), 1000 U/l feletti LDH, glucosuria, valamint diabetesre utalóan emelkedett vércukor- (14,5 mmol/l) és HgbA_{1c}- (12,01%; 102,5 mmol/mol) értékek emelhetők ki. EKG-vizsgálata sem akut ischaemiára, korábbi myocardialis laesióra vagy ritmuszavarra utaló eltérést nem mutatott. Mellkasi angio-CT-vizsgálat történt, amely pulmonalis embolia lehetőségét kizárta, ugyanakkor a tüdők állományának mintegy 60%-át érintő, kétoldali, multilobaris, koronavírus-infekcióra típusos radiomorfológiát mutató pneumonia igazolódott (1. ábra).

A SARS-CoV-2 antigéngyorsteszt vizsgálata pozitív eredménnyel zárult. Rizikóstratifikáció alapján súlyos Covid-fertőzés fennállása volt igazolható, ezért a hatályos protokollnak megfelelően oxigén-supplementáció, profilaktikus dózisú LMWH, remdezivir, ceftriaxon+azitromicin és alacsony dózisú dexametazonmedikációt vezetünk be. Emellett (nóvumként észlelt magasvérnyomás-betegség miatt) antihipertenzív terápiát, korábbi koszorúér-történés miatt thrombocytaaggregáció-gátlást (75 mg klopido-grél), valamint (eddig szintén nem ismert cukorbetegsége miatt) intenzifikált humán inzulinkezelést indítottunk.

1. ábra. Mindkét oldali tüdő 60%-át érintő Covid-tüdőgyulladás



Obszervációjának második napján az esti órákban jobb láb-szárának hirtelen kezdetű erős, gyorsan fokozódó, húzó-görcsös jellegű fájdalmát jelezte. Elfehéredett lábfej, a hallux lividitása, tapinthatatlanná vált arteria tibialis posterior és a beteg major analgetikumig igényeig fokozódó fájdalma miatt ügyeletes orvos kolléga urgens alsó végtagi CT-angiográfiai vizsgálatot szervezett, amely erősen meszes hasi aorta és kontrasztanyaggal jól telődő iliofemorális rendszer mellett a panaszos jobb oldalon a femoropoplitealis átmenet rövid szakaszú occlusióját és az a. poplitea I-II. szakaszának subocclusiv stenosisát igazolta. Egyeres cruralis kiáramlást az arteria tibialis anterior adott gyenge distalis peronea visszatelődéssel. Bal oldalon a femoropoplitealis átmenet rövid szignifikáns stenosisa és az a. poplitea III. szakaszának rövid occlusiója látszott. Ugyanitt a cruralis kiáramlási pálya háromeres volt (2. a és b ábra).

2. ábra. a) Alsó végtagi CT. b) Bal oldalon a femoropoplitealis átmenet rövid szignifikáns stenosisa és az a. poplitea III. szakaszának rövid occlusiója



Az akut kritikus végtagi ischaemia klasszifikációjának (Rutherford) (1. táblázat) megfelelően II.b osztályú akut alsó végtagi verőér-elzáródás volt megállapítható. A vonatkozó irányelv

útmutatása szerint még aznap éjjel kórházunk érsebészetén urgens jobb a. femoralis spf. thrombectomia történt (18). A néhány órán belül lezajlott operációnak köszönhetően a beteg ischaemiás fájdalma, tünetei megszűntek. Perioperatív nátrium-heparin terápiát követően terápiás dózisu LMWH-kezelés került beállításra. Thrombocytáaggregáció-gátlásként korábban beállított klopidoгрéltérápia (75 mg/nap) került folytatásra. Egyéb gyógyszeres kezelésében módosulás nem történt.

Légzési státuszának folyamatos romlása mellett a műtét utáni harmadik (kórházi kezelés ötödik) napján jobb alsó végtagi ischaemiás fájdalmi kiújultak. Ezúttal sem femoralis, sem pedalis pulzus nem volt tapintható. Érsebészeti konzílium végtagmentő céllal reoperáció mellett döntött: a. femoralis. comm. és a. popl. thrombendarterectomia, transluminális angioplastica és többszörös cruralis embolectomia történtek.

Posztoperatív obszervációja az intenzív osztályon zajlott, amely során elhúzódó posztoperatív hypotensio mellett a narkózisból nehezen ébredt, hosszan keringéstámogatást igényelt. Végül stabil állapotban, de antigén+toxin pozitív *Clostridium difficile* hasmenés mellett a posztoperatív ötödik napon (a hospitalizáció 11. napján) visszahelyezték izolációs egységünkre, ahol per os vancomycin medikáció mellett a diarrhoea néhány nap alatt szűnt. Ami a későbbi fokozódó alsó végtagi keringészavar megjelenését illeti, *Clostridium* asszociálta tünetei miatti esetleges csökkent gyógyszerfelszívódási (klopidoгрéll) zavar szerepét nem zárhatjuk ki.

Ekkor induló hőemelkedései és emelkedő gyulladós markerei – javuló oxigenizációs paraméterek, kontroll-CT alapján regrediáló pneumonia és szűnő hasmenés mellett – a figyelmet a jobb lábujjak minden revascularizációs kísérlet ellenére kialakult gangraenájára irányították. A lábszár szenzoros érzéketlensége és a bokaízület mozgásban való elmaradása alarmírozó jelei voltak a közeljövőben elkerülhetetlen major amputációnak, urgencia azonban sicca folyamat és nyugvó inflammatorikus paraméterek mellett még nem merült fel. Jelentősen emelkedő gyulladós markerek (CRP 214 mg/l, thrombocytaszám 729 g/l), valamint a jobb lábfejen kialakuló humiditás miatt azonban a második desobliterációs kísérletet követő 16. napon (kórházi kezelésének 21. napján) vitális indikációval jobb oldali cruralis szintű végtag-amputációt tett szükségessé. Posztoperatív transzfúzióra nem volt szükség. Néhány nappal a műtétet megelőzően megindult a bal lábujjak, majd a bal lábfej definitív elhalása is, amelyet újabb invazív beavatkozással késleltetni vagy megakadályozni a beteg romló állapotában már nem lehetett, így végül a kórházba érkezését követő 29. napon – immár két darab negatív eredménnyel zárult SARS-CoV-2 PCR-teszt birtokában, de ismét vitális indikációval – bal oldalon is cruralis szintű végtag-amputáció történt. A kórházunkban töltött összesen 51 napos kórházi kezelést követően a beteget az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetbe helyeztük, további gondozása itt történt. Ennek során két művégtaggal járóképességét visszanyerte. Munkáltatója példaértékű hozzáállásának köszönhetően – aki régi munkahelyén, korábbi munkaköre helyett irodai munkalehetőséget biztosított számára – a beteg, ha korlátozottan is, de korábbi életét visszanyerte. Amikor angiológiai kontroll során arról kérdeztük, hogy lelkileg hogyan élte mindezt meg, csak annyit válaszolt: „Örülök, hogy élek.”

1. táblázat. Akut alsó végtagi ischaemia Rutherford-féle klasszifikációja

Rutherford-csoport	Szenzoros deficit	Motoros deficit	Doppler-jel
I.	–	–	artériás és vénás is hallható
II.a	minimális	–	artériás és vénás is hallható
II.b	előláb érintett esetlegesen nyugalmi fájdalommal	enyhe vagy közepes	artériás hiányzik, vénás hallható
III.	kiterjedten	súlyos	artériás és vénás is hiányzik

Mindazonáltal pszichológusa jövőjével kapcsolatos belső bizonytalanságát tárta fel és a trauma feldolgozását csak részlegesnek véleményezte körülbelül három hónappal második amputációját követően, amely jól mutatja, hogy súlyos állapotából való lassú felépülése (és ezzel együtt testképének torzulása) mennyire maradandó károsodást eredményezhetett lelkében.

Megbeszélés

Dramainak mondható esetünk több területen ad lehetőséget következtetés, tanulság levonására. 1. Az atherosclerosis valamely manifesztációját mutató betegek gondozásának kérdése. 2. A közvetlenül a SARS-CoV-2 fertőzéshez társuló perifériás verőérbetegség jellegzetességei, felismerésének és ellátásának nehézségei. 3. A nem közvetlenül a vírusfertőzéshez, hanem a Covid-pandémia érbetegellátására gyakorolt, áttételes, egyéb hatásainak kérdésköre.

Ami az első kérdést illeti, igen sajnálatos, de nem egyedülálló Magyarországon, hogy a korábbi koszorúér-stentimplantáción átesett és így az igen nagy cardiovascularis kockázat kategóriájába eső fiatal beteg a dohányzás elhagyásán túl, sem az életmódváltás, sem a komplex preventív gyógyszeres kezelés lehetőségével nem élt. A coronariaeseményt követő években igazolódott magas vérnyomás, elhízás mellett a beteg kikérdezése alapján krónikus hyperglykaemia tüneteivel élt együtt anélkül, hogy ezek kezelése megtörtént volna. Jelen kivizsgálása során az alsó végtagi vascularis képkalkotás atheroscleroticus verőérszűkület létét igazolta, azonban a beteg számára ez sem volt ismert. Megválaszolatlan marad a kérdés, hogy ennek oka a folyamat kezdeti stádiuma (tünetmentesség), vagy a beteg életmódja miatt (mozgásszegénység miatti maszkírozott verőérszűkület) rejtve maradt megbetegedés. Mindazonáltal a koszorúér-betegség ismerete alapján az irányelvekben lefektetett elv szerint (multilokuláris érbetegség feltárása) alsó végtagi Doppler-vizsgálat (boka-kar index mérése) feltárhatta volna az atherosclerosis ezen manifesztációját is. Lezárandó ezt a kérdést, általánosságban megfogalmazható, hogy a Covid-ellátásba kényszerűségből kerülő betegek esetén, sajnos, számolni kell azzal, hogy a betegek megelőző követésének, kezelésének elégtelensége, életmódja önmagában is magas kockázatot rejt.

A második kérdéskör képezi esetünk fő tanulságát. Az irodalomban egyre részletesebben tárgyalt módon a SARS-CoV-2 fertőzés esetén fokozott thrombosiskészséggel kell számolni (micro- és macrothrombusok kialakulása) (19). Esetünk egy alsó végtagi artériás rendszerben akut, elsősorban thromboticus eredetű végtagi ischaemia klinikai képét péld

dázza. Fontos hangsúlyozni, hogy a beteg érpályája korábbi életszakaszban feltárható dohányzás, kezeletlen cukorbetegség miatt vélhetően már nem volt egészséges (megelőző macro- és microangiopathia). Az érelzáródás feltétlenül multietiológiájú kórképként fogható fel. A megelőző érpatológia mellett jelentkező hypoxia, endothelkárosodás, feltételezhető hypovolaemia okozta perfúziózavar, hemokoncentráció, infekció és következményes prothromboticus tendencia mind olyan tényezők, amelyek a kimenetelt meghatározhatták. Hasonló esetközlések, valamint több esetet összefoglaló tanulmányok egyre gyakrabban válnak ismertté. Ezek összefoglalását adó szisztemás áttekintő tanulmány jó összehasonlítási alapot adhat (20). Ebben 34 tanulmány összegzésében 540 beteg esetének tapasztalatait foglalták össze. A betegek általános jellemzése szerint az érintett betegek viszonylag fiatal életkorúak voltak mondhatók (átlagéletkor 61,6 év, 39–84 év). Társbetegségeiket tekintve a magas vérnyomás 49%, cukorbetegség 29,6%, hyperlipidaemia 20,5%, koszorúér-betegség 8,3%, krónikus vesebetegség 7,6%-ban volt ismert. Ezeket az adatokat tekintve betegünk jól illeszkedett ebbe a betegkörbe. A társbetegségek ezen arányai azonban azt is jelentik, hogy számolni kell, nem elenyésző számban azzal, hogy az akut alsó végtagi ischaemia kialakulása olyan betegeket is érinthet, akik nem mutatják az érbetegeket jellemző kockázatmentizációt.

Ami az érintett betegek Covid-megbetegedését illeti, légzésvizsgálat 62,3%-ban, invazív lélegeztetés szüksége 36,4%-ban volt megfigyelhető. A statisztikai elemzés a magasabb D-dimer, CRP, szérumbfibrinogén-szint és az amputáció vagy halálozás között szignifikáns kapcsolatot nem találtak. A mi esetünkben a súlyos Covid-pneumonia mellett megfigyelhető magas CRP-, D-dimer-értékek, valamint az alsó végtagi ismétlődő thromboticus elzáródások egyidejű jelentkezése ok-okozati kapcsolatot feltételeznek. A későbbiekben a jobb, majd a bal oldali alsó végtagi szövetelhalás és az ezzel együtt jelentkező szeptikus tünetek további súlyosbító állapotnak tekintendők. A társuló és nem ritka Clostridium-fertőzés szintén a beteg kockázatát növelő tényezőként említhető. Az alsó végtagi ischaemia kezelése során az áttekintő tanulmány adatai szerint kezdetben konzervatív gyógyszeres terápia 41,8%-ban volt elsőként választott kezelés. Esetünkben hangsúlyozni kell, hogy az alsó végtagi thromboticus esemény kialakulásakor a beteg a Covid-ellátásnak megfelelő preventív dózissal LMWH adásában részesült. A folyamat dinamikája és az ischaemia mértéke alapján betegünk esetében egyértelmű volt az akut revascularisatio szüksége. A nemzetközi adatok szerint az akut érbeavatkozások széles köre vált szükségessé, illetve kísérlet tárgyává: thrombembolsectomia, fasciotomia, angioplastica, stent alkalmazásával vagy a nélkül, thrombus katéteres kiszívása, bypass/endarterectomia. A mi esetünkben is

ismételt és többféle technikát magába foglaló érbeavatkozások történtek, mindhiába. A nemzetközi adatok összesített eredménye szerint az akut alsó végtagi ischaemiás esemény az esetek 23,5%-ában vezetett alsó végtagi amputációhoz, ami döntően boka feletti, major amputációt jelent. Az ellátások 10,5%-ában volt szükség ismételt, bárminemű műtéti beavatkozásra. Sajnos, a mi esetünk is ebbe a kategóriába esett. Mindazonáltal a tény, hogy betegünk élete megmenthető volt, a nemzetközi adatok ismeretében értékelendő. Ezen tanulmányok összesítése alapján hasonló esetekben a halálozás 31,4%-nak bizonyult (20). A nem Covid-betegek hasonló eredetű halálozását a különböző tanulmányok 5-9% közé helyezik (21, 22). Ahogyan esetünkben is, a nemzetközi adatok esetén is, sajnos, hosszabb távú utánkövetésre még nem nyílt lehetőség, így e betegek további sorsának alakulása kérdéses.

Végezetül megkerülhetetlen problémakör, hogy a Covid-pandémia nem egyszerűen a közvetlen vírusasszociált hatásaiban határozza meg az érgyógyászati ellátást. A Covid-járvány idején az érsebészeti vagy endovascularis beavatkozást igénylő betegek hozzáférése az ellátáshoz több tényezőnek köszönhetően akadályozott. A betegek fertőzéstől való félelme, a háziorsos személyes kontroll gyakori hiánya, az ellátásban aktív érgyógyászati szakemberek egyéb irányú lekötöttsége, a kórházak és járóbeteg-ellátó helyek kapacitásának elégtelensége, a Covid-positivitás miatti izolációban tapasztalható csökkent észlelhetőség mind olyan tényező, amely akadályozza az ellátás hatékonyságát. Fontos hangsúlyozni, hogy a Covid-fertőzött betegek esetén nem elégséges a korlátozott fizikális vizsgálat, azt a perifériás erek vizsgálatára is ki kell terjeszteni (23). Sok esetben az egyébként tervezhető és így előkészíthető beavatkozások sürgető/sürgős indikációval kerülnek kivitelezésre, ami összefügghet az érbeavatkozások sikerének elmaradásában vagy a beavatkozások szükségszerű ismétlődésében. A Covid-fertőzöttség és következményei (légzési elégtelenség, vénás thromboembolia) emellett hozzájárulnak az egyéb társbetegségek meghatározta megnövekedett műtéti kockázathoz is (24–26).

Mindezek az összetett szempontok és tapasztalatok szükségessé tették, hogy a cardiovascularis irányelvekben a Covid-ellátással kapcsolatos szempontok helyet kapjanak. Ilyen értelmű adaptáció szerepe nagy jelentőségű (27–29).

Összefoglalás

Esetünk egy jobb sorsra érdemes fiatalember kálváriáját mutatta be, ami a Covid-fertőzés és a perifériás verőérbetegség összetett képét példázza. A SARS-CoV-2 fertőzés, sajnos, úgy tűnik, hosszabb ideig fog velünk együtt élni, így tudatosítanunk kell, hogy az eddig megtanult betegségek más klinikai képen, prognózissal jelentkezhetnek, ellátásuk új szempontok érvényesítését igényli. Ezzel kapcsolatban törekednünk kell rá, hogy ne elégedjünk meg a beteg által most megfogalmazott érzéssel: „Örülök, hogy élek.”

Irodalom

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. Covid-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020;43(4):328-33.
2. Mohapatra RK, Sarangi AK, Kandi V, Azam M, Tiwari R, Dhama K. Omicron (B.1.1.529 variant of SARS-CoV-2): an emerging threat: current global scenario. *J Med Virol* 2021.
3. Badraoui R, Alrashedi MM, El-May MV, Bardakci F. Acute respiratory distress syndrome: a life threatening associated complication of SARS-CoV-2 infection inducing COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2021;39(17):6842-51.
4. Gubitosa JC, Xu P, Ahmed A, Pergament K. Covid-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. *Cureus* 2020;12(9):e10655.
5. Sánchez JB, Cuipal Alcalde JD, Ramos Isidro R, Luna CZ, Cubas WS, Coaguila Charres A, et al. Acute Limb Ischemia in a Peruvian Cohort Infected by Covid-19. *Ann Vasc Surg* 2021;72:196-204.
6. Liu Y, Chen P, Mutar M, Hung M, Shao Z, Han Y, et al. Ischemic Necrosis of Lower Extremity in Covid-19: A Case Report. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2021;28(1):90-5.
7. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis. JTH* 2020;18(8):1995-2002.
8. Kerbikov O, Orekhov P, Borskaya E, Nosenko N. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate-to-severe Covid-19. *Int J Hematol* 2021;113(3):344-7.
9. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48(9):1358-64.
10. Zuo Y, Kanthi Y, Knight JS, Kim AHJ. The interplay between neutrophils, complement, and microthrombi in Covid-19. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 2021;35(1):101661.
11. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. Prothrombotic Phenotype in Covid-19: Focus on Platelets. *Int J Mol Sci* 2021;22(24).
12. Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and Covid-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost* 2020;120(12):1597-628.
13. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying Covid-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* 2020;142(1):68-78.
14. Bakirli I, Tomka J, Pis M, Bakirli H, Bakirova G, Osusky M, et al. Symptomatic Carotid Artery Thrombosis in a Patient Recently Recovered From a Covid-19 Infection. *Cureus* 2021;13(10):e18626.
15. Takamatsu C, Devis P, Tolouian R. Covid-19 and renal infarct: To be or not to be on anticoagulation. *Clin Nephrol Case Stud* 2021;9:117-22.
16. Tinelli G, Minelli F, Sica S, Tshomba Y. Complete aortic thrombosis in SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J* 2021;42(23):2314.
17. Tedeschi D, Rizzi A, Biscaglia S, Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with Covid-19. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97(2):272-7.
18. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenne F, Debus ES, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59(2):173-218.
19. Plásek J, Gumulec J, Máca J, Skarda J, Procházka V, Grézl T, et al. Covid-19 Associated Coagulopathy: Mechanisms and Host-Directed Treatment. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2021.
20. Galyfos G, Sianou A, Frountzas M, Vasilios K, Vouros D, Theodoropoulos C, et al. Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection. *J Vasc Surg* 2022;75(1):326-42.
21. Hemingway J, Emanuels D, Aarabi S, Quiroga E, Tran N, Starnes B, et al. Safety of transfer, type of procedure, and factors predictive of limb salvage in a modern series of acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69(4):1174-9.
22. Eliason JL, Wainess RM, Proctor MC, Dimick JB, Cowan JA, Jr., Upchurch GR, Jr., et al. A national and single institutional experience in the contemporary treatment of acute lower extremity ischemia. *Ann Surg* 2003;238(3):382-9; discussion 9-90.
23. Reyes Valdivia A, Gómez Olmos C, Ocaña Guaita J, Gandarias Zúñiga C. Cardiovascular examination should also include peripheral arterial evaluation for Covid-19 patients. *J Vasc Surg* 2020;72(2):758-60.
24. Ulloa JH, Figueroa V, Cifuentes JS, Pinto P, Lurie F. The Impact of Covid-19 on Vascular Surgery Practice: A Systematic Review. *Vascular and Endovascular Surgery* 2021;55(6):601-11.
25. Miranda JA, Chung J, Mills JL. Influence of the Covid-19 pandemic on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Semin Vasc Surg* 2021;34(3):89-95.
26. Ng JJ, Ho P, Dharmaraj RB, Wong JCL, Choong A. The global impact of Covid-19 on vascular surgical services. *J Vasc Surg* 2020;71(6):2182-3.e1.
27. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the Covid-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J* 2021.
28. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the Covid-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Cardiovasc Res*. 2021.
29. Jongkind V, Earnshaw JJ, Bastos Gonçalves F, Cochenne F, Debus ES, Hinchliffe R, et al. Update of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia in Light of the Covid-19 Pandemic, Based on a Scoping Review of the Literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021.

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 32 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet22@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 22HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2022. február 16.–április 14.

Ámon Tamás, Baracsi-Botos Viktória, Mészáros Ágota, Járai Zoltán: *A vérnyomáscélérték-tartományok elérésének vizsgálata telmizartán és amlodipin fix dózisú kombinációs készítmény alkalmazása során a háziorvosi gyakorlatban*

1. A 2018. évi európai hipertonia-irányelv szerint a 65 évnél fiatalabb felnőttek esetében mennyi a szisztolés vérnyomás célértéke?

- a) 120–129 Hgmm közötti.
- b) 130–139 Hgmm közötti.
- c) 140 Hgmm.
- d) Nincs meghatározott célvérnyomás-tartomány.

2. A TELLME vizsgálatban a bevont betegek hány százaléka érte el az irányelvek által javasolt ideális vérnyomás-céltartományt a 12 hetes, egytablettás, kombinált telmizartán-amlodipin kezelés hatására?

- a) 10%.
- b) 25%.
- c) 33%.
- d) 50%.

3. Átlagosan mennyivel csökkent a betegek szisztolés és diasztolés vérnyomása az alkalmazott 12 hetes telmizartán-amlodipin egytablettás kezelés hatására?

- a) 10/10 Hgmm-rel.
- b) 20/10 Hgmm-rel.
- c) 5/10 Hgmm-rel.
- d) 5/5 Hgmm-rel.

Czirok Szabina, Dolgos Szilveszter: *Lupus nephritis, 2022*

4. Lupus nephritis III-IV. osztályában indukció céljából mi a standard immunszuppresszív terápia?

- a) Glükokortikoid+ciklofoszfamid vagy glükokortikoid+MMF.
- b) Kizárólag glükokortikoid+ciklofoszfamid.
- c) Rituximab.

5. Lehet-e antimaláris terápiát – klorokin – adni SLE-ben?

- a) Nem, hiszen az SLE nem egy fertőző betegség.
- b) Bizonyos szövettani típusokban hatékony lehet.
- c) Ellenjavallat hiányában minden esetben javasolt.

6. Mikor javasolható a fenntartó terápia bevezetése?

- a) A terápiás sikertől függetlenül az indukciós kezelést követően.
- b) Minden esetben, ha az indukciós terápia hatására komplett remisszió alakult ki.
- c) Abban az esetben, ha az indukciós kezelés hatására teljes vagy részleges terápiás válasz érhető el.

Fülöp Tibor: *A cardiovascularis gyógyszerek metabolikus hatásai*

7. Az aszpirinnek milyen metabolikus hatása is van?

- a) Véglegesen gátolja a ciklooxygenázt.
- b) Véglegesen gátolja a trombocytáaggregációt.
- c) Csökkenti a keringő szabad zsírsav és triglicerid szintjét.

8. Melyik állítás igaz a béta-blokkolókra?

- a) Csak negatív metabolikus hatásuk van.
- b) Tartós alkalmazásuk csökkenti a cukorbetegség kialakulásának a rizikóját.
- c) A perifériás lipolízis csökkentésével a szabad zsírsavak (FFA) keringési szintje csökken, az ischaemiás szívben nagyobb mértékű lesz a CH felhasználás.

9. A tiazid diuretikumokra melyik állítás igaz?

- a) Csökkentik a cukorbetegség kialakulásának a rizikóját.
- b) Növelik a csont ásványi sűrűségét férfiaknál és nőknél egyaránt, és ez a törés kockázatának csökkenésével jár.
- c) Csökkentik a szérumhúgysavszintet.