

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549
Mobil: (+36) 30 992-8538
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com
Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő
Borítóterv: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239-5319 Fax: 340-1788
Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):103-138.

KÖSZÖNTŐ

Rosivall professzor 60 éves Radó János	105
Egy iskolateremtő életút – Rosivall László, a magyar vesekutatás és nefrológiai képzés megújítója 60 éves Peti-Peterdi János, Mucsi István	106

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

In vivo multifoton mikroszkópia a vesekutatásban <i>In vivo multiphoton microscopy in kidney research</i> Arnold Sipos, Ildikó Toma, Jung Julie Kang, Sarah Vargas, Fiona Hanner, John Koo, János Peti-Peterdi	108
A renalis anaemia kezelése <i>Anemia Management in Chronic Kidney Disease</i> Rudas Anna, Mucsi István, Molnár Miklós Zsolt	114
Fix gyógyszer-kombináció alkalmazása a vérnyomáscsökkentésben (fókuszban az angiotenzinreceptor- bénítő és kalciumantagonista fix kombinációja) <i>Fixed dose combination in antihypertensive therapy: angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker fixed dose combination in focus</i> Barna István	120

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

Egészséges fiatalok perifériás és centrális vérnyomása <i>Peripheral and central blood pressure of healthy youth</i> Komonyi Éva, Lengyel Szabolcs, Juhász Mária, Katona Éva, Zatik János, Paragh György, Fülesdi Béla, Páll Dénes	127
---	-----

AZ ORVOSLÁS TÖRTÉNETE/MEDICAL HISTORY

A Hypertonia és Nephrologia folyóirat története. II. <i>History of the Hungarian journal of Hypertension and Nephrology II.</i> Radó János	134
--	-----

TÁRSASÁGI HÍREK / KONFERENCIÁK / KONGRESSZUSI HÍREK 136

Rosivall professzor 60 éves

Nem könnyű elhinni, de így van.

A felsorolhatatlan mennyiségek részletezését, a cikkek, könyvfejezetek, előadások, szemináriumok, tanfolyamok, társasági tagságok és tisztségek, hivatkozások, kongresszusi jelenlétek, vezetőségi ülések és felszólalások, vitákban és tudományos közéleti társadalmi megszólalásokban való részvételek számának összegzését hagyom másra. A tanítványok megpróbálták ezt összehordani, ebből ízelítőként kap az olvasó egy kis áttekintést az Amerikában, illetve Kanadában is gyökeret eresztett két kitűnő tanítványának (Peti-Peterdi Jánosnak és Mucsi Istvánnak) következőkben közölt laudációjából.

Rosivall László a hazai Nephrologia és Hypertonologia fontos személyisége. Hogy kell és megkerülhetetlen a véleménye az is mutatja, hogy gyakorlatilag nincs konferencia, kongresszus vagy kiadvány melynek Tudományos Bizottságában ne szerepelne. Szinte nem fordul elő, hogy szakterületében működő nagyívű személyiség akadémiai védeése esetén a bizottságban ne viselne tisztséget. Rosivall László nézete, véleménye, állásfoglalása, tudása és tudományos eredményei híd a „basic science” és a klinikai betegellátás között.

A születésnapjára ünnepelést bevezető soraimat hadd támasszam alá egy korábbi írásomból származó idézettel, amit a Professzor egy könyvről Lapunkban írt recenziójából vettem:

« Rosivall László a hazai tudományos élet csillógó személyisége, akit sokoldalúsága miatt nem könnyű tömören jellemezni. A nemzetközileg sokat idézett, magas impakt faktorú kutató mivolta alig ad vissza valamit személyiségéből, és hogy jobban tudjam Őt jellemezni, a tudományszervezési tulajdonságaiból mutatnék valamit. Az egyetem, az akadémia és jelentős magyar társaságok háttérével intézetének más intézményekkel való szinte áttekinthetetlen mennyiségű kooperációjával rövid időszakonként a PhD-fokozatúak oly nagy számát „állítja elő”, hogy valóságos PhD „gyárat” tart fenn. »

Rosivall professzor 60. születésnapjára tanítványai nagyszámú tanulmánnyal tisztelegnek, melyeket Szerkesztőségünk felkérésére küldtek be. Az elkövetkező lapszámainkban e sokrot adjuk közre, minden alkalommal jelezve, hogy a cikk e „Festschrift” keretében született.

Kedves Laci! Isten éltesse!

Dr. Radó János
Főszerkesztő

Egy iskolateremtő életút – Rosivall László, a magyar vese kutatás és nefrológiai képzés megújítója 60 éves

Peti-Peterdi János¹, Mucsi István^{2,3}

¹Departments of Physiology and Biophysics and Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA

²1. Sz Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

³Magatartástudományi Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):106-107.

Számos hazai és nemzetközi fórum köszönti *Rosivall professzort*, a hazai vese kutatás és nefrológiai képzés újkori történetének kiemelkedő alakját 60. születésnapján. A *Nephrologia* és *Hypertonia* folyóirat ezen számában *Rosivall professzor* egykori tanítványai, volt és jelenlegi kollégái köszöntik e jeles évfordulón. Köszönetet mondunk *Radó János* főszerkesztő úrnak a megtisztelő lehetőségért, hogy ebben a nívós hazai folyóiratban biztosított helyet és fórumot e jeles évforduló megünneplésének. Ezúton is szeretnénk felhívni a hazai hipertonia- és vese kutató-gyógyító közösség figyelmét, hogy a Magyar Élettani Társaság idei nagygyűlése és több szimpóziuma neves hazai és külföldi előadók részvételével augusztus 26-30 között Budapesten szintén Rosivall professzor előtt tiszteleg.

Tanítványaként, 20-25 éves közös múltra visszatekintve úgy érezzük, egyedülálló helyzetben vagyunk ahhoz, hogy hitelesen összegezhessük Rosivall professzor kiemelkedő tevékenységét, melyet a hazai nefrológia megújításáért, nemzetközi megismertetéséért és elismertetéséért végzett. Először medikusként tapasztaltuk meg a fiatal egyetemi oktató körül lebegő, energiát sugárzó légkört, mely hallgatók százait vonzotta a kórélettani előadásokra. A már fiatalon is nemzetközi tapasztalatokat szerzett és jelentős sikereket felmutató kutató és tanár újszerű, sémákat szétfeszítő gondolkodása, életszemlélete mindenkit

hatalmába kerített. Igazán azonban a vese működése, a klinikai nefrológiai kutatás iránt elkötelezett tudományos diákkörösként, később PhD-hallgatókként ragadott meg bennünket Rosivall professzor. *Korányi Sándor* és *Hársing László* példáját és nyomdokait követve nem kisebb feladatra vállalkozott, mint a hagyományosan magas színvonalú magyar nefrológiai kutatás és oktatás megújítása, továbbfejlesztése. Különösen nagy kihívást jelentett ez a Semmelweis Egyetemen, ahol a nefrológia csak izolált szigeteken élt túl. E célok érdekében dolgozott és dolgozik ma is fáradhatatlanul, minden lehetőséget megragadva, ezernyi csatornán keresztül.

Számos egyetemi, akadémiai, tudományos társasági és közéleti funkciója között Rosivall professzor elsősorban kutató, a vese élet- és kórélettanának, ezen belül a vese keringésének és a glomerularis hemodinamikának, a renin-angiotenzin rendszernek nemzetközileg elismert tudósa. Legtöbbször idézett munkái a veseműködés szabályozásával, illetve a lokális renin-angiotenzin rendszerrel kapcsolatban születtek. Elsőként írta le az afferens arteriola distalis szakaszán található fenesztrált endothelt, jellemezte a juxtaglomerularis apparátusban az intersticiális folyadék mozgását. Az ő nevéhez fűződik a „short loop feedback” mechanizmus leírása és működésének bizonyítása. Elsők között bizonyította a lokális renin-angiotenzin rendszer szerepét a glomerularis hemodinamika szabályozásában, illet-

Levelezési cím:

J Peti-Peterdi,
Department of Physiology and Biophysics and
Department of Medicine, University of
Southern California, 1501 San Pablo Street,
ZNI 335, Los Angeles, California 90033, USA
E-mail: petipete@usc.edu

ve az akut stresszfékely kialakulásában. Bizonyította, hogy míg a praeglomerularis keringés a vesén belül párhuzamos kapcsolási elrendeződést mutat az egyes rétegek között addig a postglomerularis keringés sorosan kapcsol, illetve, hogy a vesevelő vérellátása külső kérgi rétegekből is eredhet.

Bár talán a klasszikus élettani-kórélettani kutatások és módszerek állnak még ma is legközelebb a szívéhez, a szakmai-tudományos környezet változásait észelve, kihívásaira, a felmerülő tudományos kérdésekre választ keresve fontos eredményeket ért el sejtbiológiai, molekulárbiológiai módszerek alkalmazásával az angiotenzin és a TGFβ sejten belüli jelátviteli mechanizmusának feltárása terén is. Az alap-kutatási eredmények gyakorlati alkalmazásának igénye vezette számos együttműködés kialakítására, klinikai kutatásokban való részvételre, így például a renin-angiotenzin rendszer blokkolóinak klinikai kutatására is. Világhírű tudományos műhelyekben, mint pl. a bergeni, alabamai, dél-kaliforniai, Harvard, montpellier-i, heidelbergi, és Tulane Egyetemek, szerzett kutatói tapasztalatot. E műhe-

lyeket rendszeresen látogatta és látogatja ma is vendégkutatóként. Igazi tudósként 60 évesen is új módszereket tanul, új utakat keres, új irányokat próbál ki, példát mutatva ezzel az újabb kutatógenerációknak. Tudományos munkásságát több mint 125 eredeti közlemény fémjelzi, melyek többsége a világ legjobb orvosi, élettani és nephrologiai lapjaiban jelent meg, mint pl. az *American Journal of Physiology Renal Physiology*, *Kidney International*, *Journal of the American Society of Nephrology*, *Journal of Clinical Investigation*. Rosivall professzor 11 nemzetközi és 4 magyar folyóirat szerkesztő bizottsági tagja.

Rosivall László a kiemelkedő tudományos munka mellett rendkívül fontos munkát végzett és elévülhetetlen érdemeket szerzett a nefrológiai oktatás terén is. Ezt a több ezer egyetemi hallgató képzésén túl talán legjobban két példa bizonyítja legjobban: a Semmelweis Egyetem egyik legsikeresebb PhD-programjának (Nefrológia) vezetése, illetve a nyári nemzetközi Budapesti Nefrológiai Iskola megalapítása (idén 16. évében). Jelenleg a Semmelweis Egyetem Elméleti Orvostudományok Doktori Iskolájának vezetője, Nefrológiai PhD-programját elsők között akkreditálták (1993). E programban eddig 35 PhD végzett, közülük 23-nak ő volt a témavezetője. Ezenkívül irányításával 2 kandidátusi disszertáció is született. PhD-hallgatói közül többen szereztek vezető kutatói, egyetemi tanári pozíciót világszerte.

Egy rendkívül rangos nemzetközi oktatói-előadói panelt létrehozva 1994-ben az International Society of Nephrology és az ERA-EDTA, valamint a Rosivall professzor által alapított Magyar Vese-alapítvány támoga-

tásával indította útjára a nyaranta megrendezésre kerülő Budapesti Nemzetközi Nefrológiai Iskolát, melyre eddig több mint 50 országból érkeztek hallgatók, bár az Iskola elsősorban Közép-Kelet Európa fiatal nefrológusait célozza. Az elmúlt évek kitartó munkálkodása révén az Iskola az egyik legmagasabb színvonalú európai és nemzetközi nephrologiai kurzussá vált, melyre méltán lehet büszke az otthont adó Semmelweis Egyetem és a magyar nephrologia is.

Rosivall professzor legfontosabb tudományos társasági és közéleti funkciói közül a teljesség nélkül a következőket emelnék ki: a Magyar Hypertonia Társaság alelnöke (1992–2005), budapesti titkára (2006-), a Magyar Élettani Társaság vezetőségi tagja (1990-), az International Society of Nephrology COMGAN bizottság tagja (1993-), a Nemzetközi Kórélettani Társaság Vesszekciójának elnöke (1993-), az MTA Elméleti Orvostudományi Tudományos Bizottságának tagja (2005-), az ETT Nephrologia, Hypertonia, Pulmonológiai Bizottságának elnöke (1993–96), OTKA Élettani Bizottság tagja (1991-), titkára (1998-2000), elnöke (2001-2004), Kollégiumi tagja (2005-), a Magyar Vese Alapítvány alapító elnöke (1987-), MTA Doktori Bizottság tagja (1995–2000), a Magyar Orvosok Nemzetközi Akadémiájának magyar elnöke (1998-), nemzetközi elnöke (2001-), ezenkívül számos nemzetközi kongresszus szervező és/vagy tudományos elnöke.

Már az eredmények pusztja felsorolása is méltán tiszteletet parancsol. A száraz tények és számok ugyanakkor

nem mutathatják meg a teljes embert, a sikerek mögött rejlő munka minden részletét, erejét és nagyságát, de véleményünk szerint ezek adják a teljesítmény és az eredmények igazi jelentőségét. Az új, a jobb, az előremutató fáradhatatlan, kompromisszumok nélküli keresése, a megvalósításhoz szükséges utak felismerése természetesen mindenkor elengedhetetlen a tudományos eredmények eléréséhez.

Magyarországon azonban ennél több kell: nem elég az irányt felismerni, de az útépítéshez szükséges eszköz- és feltételrendszert is meg kell teremteni. A felsorolt eredmények nem születettek volna meg a sokszor meglepő, sokszor formabontó újkeresés, intézményteremtés nélkül. Ugyanígy a tudás, az ismeretek átadásának készsége és képessége nem elegendő a maradandó iskolateremtéshez. Ehhez szükség volt arra a nyitottságra, őszinteségre, emberi odafordulásra, segítőkészségre és megértésre, amely Lászlót jellemzi.

Biztosítjuk az Olvasót, hogy a fenti összefoglaló csak egy töredékét illusztrálja annak a hihetetlen volumenű munkásságnak, nem szűnő elhivatottságnak, mellyel Rosivall professzor a magyar nephrológia ügyét, felemelkedését szolgálja. Eredményei tovább ösztönzik munkájában, mellyel tovább erősíti a hazai vesekutatás, nefrológiai képzés színvonalát, nemzetközi hírnevét, elismertségét.

Köszönjük fáradhatatlan munkáját, elhivatottságát, s az évek során megtisztelő bizalmát. Izgatottan és nagy várakozással tekintünk az elkövetkező évek felé.

Sok boldog születésnapot Tanár Úr!

In vivo multifoton mikroszkópia a vesekutatásban*

In vivo multiphoton microscopy in kidney research

Arnold Sipos, Ildikó Toma, Jung Julie Kang, Sarah Vargas, Fiona Hanner, John Koo, János Peti-Peterdi

Department of Physiology & Biophysics and Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA 90033, USA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):108-113.

BEVEZETÉS

Rosivall Professzor morfológiai kutatásai, a vese juxtaglomerularis apparátusának (JGA) elektronmikroszkópos vizsgálata és ennek során tett felfedezése, az afferens arteriola distalis, renintermelő szakaszában megfigyelt endothelialis fenesztráció alapjaiban változtatta meg a JGA folyadékáramlásáról addig gondolt, tankönyvi adatokat. Mivel a renint termelő JGA a renin-angiotenzin rendszer (RAS) egyik alapvető anatómiai struktúrája, a JGA kulcsfontosságú szerepet tölt be a vérnyomás és egyéb cardiovascularis funkció szabályozásában. A morfológiai kutatások nyomán megalkotott *Rosivall-elmélet*, melyet az irodalom „JGA short loop feedback” hipotézisként ismer, jelentős volumenű plazma ultrafiltrációját feltételezte a renintermelő afferens arteriola szakaszból a JGA interstitiuma felé. Ez a folyadékáram aztán az elképzelés szerint számos fontos vasoaktív kémiai mediátor koncentrációját képes modulálni a JGA területén, ezzel alapvetően befolyásolva a glomerularis filtráció, vesevéráramlás, reninválasztás mértékét és dinamikáját. A JGA ultrafiltráció jelenlétét élő vesében, és annak funkcionális jelentőségét azonban megfelelő képalkotó eljárások hiányában több évtizeden keresztül nem volt lehetséges közvetlenül megfigyelni.

Mint régi lelkes Rosivall-tanítványok, és egy újszerű in vivo mikroszkópos technikával dolgozó kutatók, Rosivall professzor segítségére siettünk. Így került sor a Rosivall-elmélet intakt, élő vesében történő vizualizálására közel 25 évvel az eredeti morfológiai megfigyelések után. Ebben a kéziratban ezt a képalkotó eljárást mutatjuk be néhány példán keresztül. Reméljük hogy ez az újszerű technológia nemcsak az alapkutatásban, hanem a klinikumban dolgozó orvoskollégák számára is érdekeséget nyújt, hiszen a multifoton mikroszkópia, különösen annak endoszkópos verziója a világ számos pontján már klinikai használatban van.

A *multifoton fluoreszcens mikroszkópia* egy modern, konfokális képalkotó technika, amely alkalmas élő szövetek minden eddigénél pontosabb, nagyobb felbontású vizsgálatára. Fluoreszcens anyagok két fotonnal történő gerjesztését, annak elméleti lehetőségét először *Maria Göppert-Mayer* írta le 1931-ben (1). Ez az eljárás azon alapul, hogy kettő egyformán alacsony energiájú, hosszú hullámhosszú foton egyidejű találkozásakor létrejövő fluoreszcens excitáció egyenrangú és hasonló gerjesztő hatást vált ki, mint egyetlen, de dupla akkora energiájú (fele hullámhosszú) foton. A következő nagy előrelépés az 1990-es évek elején született, amikor *Winfried Denk*

Levellezési cím:

János Peti-Peterdi
Department of Physiology and Biophysics and
Department of Medicine, University of
Southern California, 1501 San Pablo Street,
ZNI 335, Los Angeles, California 90033, USA
E-mail: petipete@usc.edu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

In vivo funkcionális kísérletek
A reninfelszabadulás vizsgálata
Intracelluláris ionkoncentrációk
in vivo nyomonkövetése
Összefoglalás

* Rosivall professzor 60. születésnapja alkalmából a hálás tanítványok által, a Szerkesztőség felkérésére írt tisztelegő tanulmány.

kombinálta a két fotonnal történő gerjesztést egy lézerszkennelével (2). Ezt követően a multifoton mikroszkópok a kereskedelmi forgalomban az 1990-es évek közepén jelentek meg.

A multifotonnal történő gerjesztés számos előnnyel bír a hagyományos, egy fotonos excitációval szemben. A hosszabb hullámhosszú, gerjesztő fotonok az adott optikai közegben kevésbé szóródnak, mélyebbre képesek hatolni (3), ezáltal eddig nehezen megközelíthető anatómiai struktúrák váltak láthatóvá. Ez a gyakorlatban, a legmodernebb képalkotó rendszerek esetén – az optikai közegtől függően – 0,5–1 mm-es mélységet is jelenthet. Így válik alkalmassá ez a technika pl. a vesefelszín közelében elhelyezkedő glomerulusok *in vivo*, noninvaszív vizsgálatára. Mindemellett a gerjesztés kizárólag a fókuszsíkban történik, így a hagyományos, egy fotonnal történő gerjesztéssel ellentétben nincsenek fókuszsíkon kívüli területekről származó fénysugarak, az emittált fluoreszcencia 100%-a detektálható, konfokális és háromdimenziós képalkotásra használható. Végezetül, mivel a gerjesztő fotonok alacsony energiájúak (3), így a szövetben előidézett fototoxicitás is kisebb mértékű, mint egy fotonnal történő gerjesztés esetén. A multifoton fluoreszcens mikroszkóp hátránya a magas költségében rejlik: az alkalmazott „pulzus” lézer jóval drágább a hagyományos lézerekénél, hiszen nem folyamatos, hanem 10^{-15} másodpercentkénti lézerpulzusokat generál (egy teljes multifoton mikroszkóp rendszer ára kb. 500 ezer USD).

IN VIVO FUNKCIONÁLIS KÍSÉRLETEK

Az előnyöket már hamar felismerték, és a korai felhasználók a technika nyújtotta lehetőségeket kihasználva részletes morfológiai megfigyeléseket végeztek (4). Később a kutatók figyelme a bonyolultabb kvantitatív képalkotás felé fordult. Ezekben a kísérletekben sikerült pontosan meghatározni számos alap nefrológiai paramétert (5–13): az egy nephronra eső glomerulusfiltráció mértékét, a glomerularis permeabilitást, véráramlást, tubularis folyadékáramlást, tubularis reabszor-

ciót, a vese koncentráló/hígító képességét, renintartalmát és -felszabadulást, illetve ennél komplexebb fiziológiai jelenségeket is, mint pl. a tubuloglomerularis feedback mechanizmushoz kapcsolt glomerularis filtráció és tubularis folyadékáramlás oszcillációját. Ezekon kívül glomerulusfiltrációt (8, 13), proximális tubulusban zajló endocitózist (10), apoptózist (8), proteínexpressziót (11), vesecystát (12) ugyancsak tanulmányoztak multifoton mikroszkóppal.

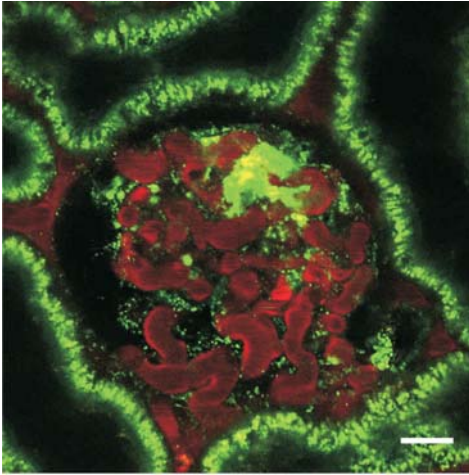
Számos betegségmodellben alkalmazták már a multifoton fluoreszcens mikroszkóp nyújtotta előnyöket (5, 12, 14, 15). Kutatócsoportunk kidolgozott egy speciális, *in vivo*, minimálisan invazív vesevizsgálati technikát, amelyet sikerrel alkalmaztunk cukorbeteg patkányok tanulmányozásában (5, 14). A kísérleteinkben használt Munich-Wistar-Fröter patkány alkalmas progresszív vesebetegségek vizsgálatára, pl. glomerulosclerosis (16) tanulmányozására (1. ábra). Mint ismeretes, a RAS az egyik legfontosabb vérnyomás-szabályozó mechanizmus, amelynek túlműködése több betegségben, pl. cukorbetegségben is megfigyelhető. A RAS pontosan szabályzott, sebességmeghatározó lépése a renin felszabadulása a JGA-ból. A renin és prekürzora, a prorenin (17), az afferens arteriola juxtaglomerularis sejtjeiben termelődik (18, 19). Legújabb eredmények arra is rávilágítottak, hogy renin a tubularis rendszer egyéb területén is szintetizálódik (20, 21). Ezek a vizsgálatok annak a lehetőségét erősítik, hogy a vesében alapvetően két helyen termelődik prorenin és renin: az afferens arteriola módosult simaizomsejtjeiben (JGA, 2. ábra) és a vese gyűjtőcsatorna fősejtjeiben. Saját eredményeink ugyancsak alátámasztják (3. ábra), hogy a gyűjtőcsatorna fősejtjei (pro)renint tartalmaznak (22). Vizsgálataink azt bizonyítják, hogy cukorbetegségben a gyűjtőcsatorna fősejtjeinek (pro)renintartalma angiotenzin-II hatására fokozódik (22). Míg az angiotenzin-II a juxtaglomerularis sejtek renintermelésére – mint ismert – negatív hatással van, ellenben a gyűjtőcsatorna fősejték (pro)renintermelését egyértelműen serkenti. Mindez jól magyarázza, hogy

cukorbetegség esetén a plazma proreninkoncentrációja jelentősen megemelkedik (22–23).

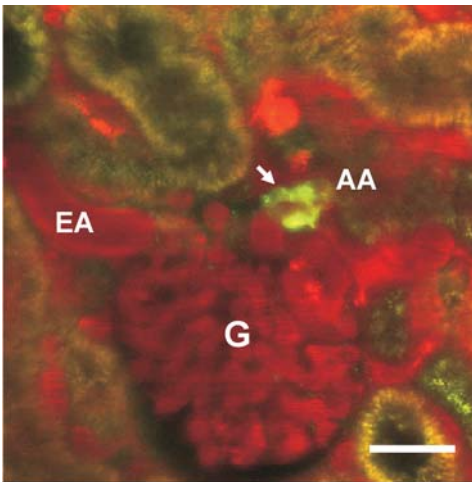
A prorenin enzimatikusan, illetve a közelmúltban azonosított receptora (24), a proreninreceptor által is aktiválódhat. A proreninreceptorhoz kötött aktivációja vesén belül és így lokális RAS-aktivációt okozó hatása megoldást hozhat a jól ismert paradoxonra, a diabetezes plazma alacsony reninaktivitására, ellenben a RAS egyértelmű aktiválódására cukorbetegségben (25). A proreninreceptor egyenlő mértékben képes megkötni renint és prorenint is (24). Mind a hormon, mind prekürzora aktiválja a receptort, és számos intracelluláris jelátviteli utat indít el (ERK1/2, p38 MAP kinázok) (24). Feltételezzük, hogy a prorenin nemcsak angiotenzinképződésre vezet, hanem egy „rövid”, pozitív visszacsatolási körön keresztül saját felszabadulását és talán termelődését is fokozza. Ugyanis a macula densa sejtek sejtmembránjukon expresszálják a proreninreceptort (nem publikált adat). Ezt a receptort a JGA-sejtekből felszabaduló (pro)renin nagy koncentrációban képes elérni, köszönhetően a Rosivall-féle juxtaglomerularis afferens arteriola fenestrátumokon keresztül e területre érkező folyadékultrafiltrációnak (26). Ily módon a (pro)renin a macula densa sejtekben az ERK1/2, p38 MAP-kinázok aktiválását idézheti elő, és PGE₂ felszabadulásához vezethet. Utóbbi molekula a JGA-sejtekre visszahatva további (pro)reninfelszabadítást válthat ki (27, 28).

A RENINFELSZABADULÁS VIZSGÁLATA

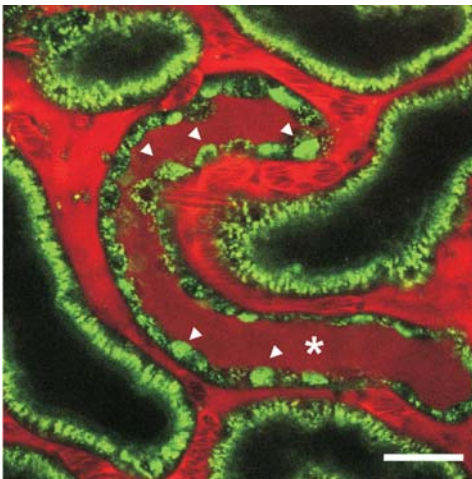
A klasszikus és elfogadott elmélet szerint, az afferens arteriola módosult simaizomsejtjeiből a renin az afferens arteriola lumenébe, a keringésbe kerül, ahol kifejti enzimátikus hatását (29). A multifoton fluoreszcens képalkotó technika lehetővé tette, hogy a renin felszabadulását és szöveti hatását egyidejűleg nyomon kövessük és vizsgáljuk. Ezekből a mikroperfúziós kísérletekből kiderült, hogy a renin felszabadulással párhuzamosan megemelkedik a renin szöveti aktivitása a



1. ábra. **In vivo, multifoton fluoreszcens felvétel intakt patkány glomerulusról.** A keringő plazmát (intravaszkuláris tér) 70 kDa dextranshoz kapcsolt Rhodamine B-vel (piros) jelöltük. A glomerulus felső pólusán kiterjedt scleroticus góc található, melyet egy fluoreszcens festék (quinacrine) jól ábrázol (zöld). Skála 10 μm .



2. ábra. **In vivo, multifoton fluoreszcens felvétel az intakt egér vese juxtaglomerularis apparátusáról (JGA).** A keringő plazmát (intravaszkuláris tér) 70 kDa dextranshoz kapcsolt Rhodamine B-vel (piros), a JGA renintartalmát quinacrine-nal (zöld) jelöltük. G: glomerulus, AA: afferens arteriola, EA: efferens arteriola. A nyíl az AA renin pozitív szakaszára mutat. Skála 20 μm .



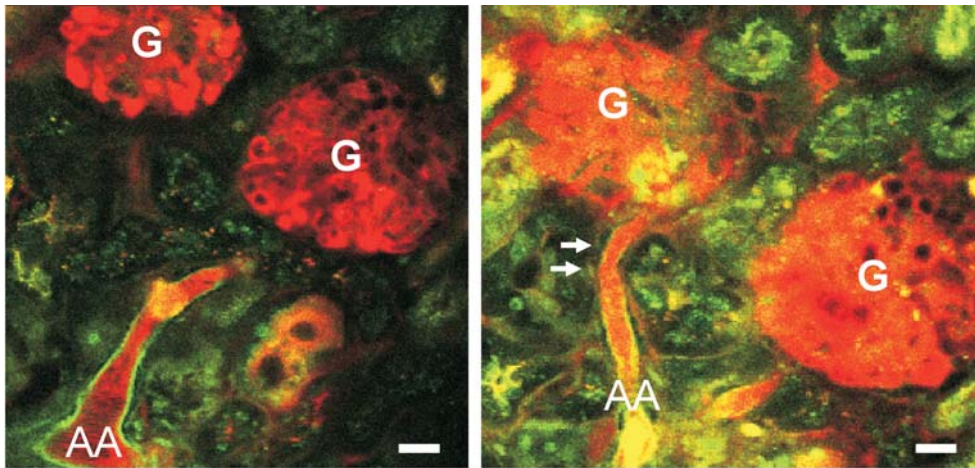
3. ábra. **In vivo multifoton fluoreszcens felvétel intakt, cukorbeteg patkány veséjéről.** A keringő plazmát (intravaszkuláris tér) 70 kDa dextranshoz kapcsolt Rhodamine B-vel (piros), a (pro)renin tartalmát quinacrine-nal (zöld) jelöltük. A Rhodamine B egy kis, nem konjugált hányada filtrálódik a glomerulusban, és a gyűjtőcsatorna lumenében (csillag) dúsul. A nyílhegy a gyűjtőcsatorna (pro)renint tartalmazó, a lumenbe beboltosuló fősejtjeire mutat. Skála 20 μm .

granulált sejtek körül, az intersticiumban (30). A klasszikus modellt kiegészítve, lehetséges, hogy a szintetizált renin nemcsak a keringésbe, hanem az intersticiumba is elválasztódik (30), köszönhetően a Rosivall-féle juxtaglomerularis afferens arteriola fenesztrátumokon keresztül e területre érkező folyadék ultrafiltrációnak (31, 32). Sokáig kérdéses volt, hogy a renin,

amely relatíve nagy molekula (40–50 kDa) (33), miként juthat át az afferens arteriola falán. *Rosivall és mtsai* bizonyították (34), hogy az afferens arteriola morfológiailag és funkcionálisan is két eltérő szakaszból épül fel: a proximális vagy renin-negatív szakaszban az érfalat folyamatos, szorosan egymáshoz kapcsolódó endothelréteg alkotja, míg a distális vagy renin-pozitív

szakasz endothelrétege fenesztrált. Tipikusan olyan fenesztrációkkal bélelt, permeábilis endothelréteg, amelyekkel endokrin szövetekben találkozhatunk. Az ilyen jellegű fenesztrátumok kapillárisokban jellegzetesek, a magas nyomású arteriolákban azonban nem fordulnak elő, tehát a JGA e tekintetben is egyedi mikrocirkulációs terület. A munkacsoportunkkal való kollaboráció eredményeként sikerült Rosivall professzornak láthatóvá tennie a már korábban igazolt összefüggést, azaz a korrelációt a fenesztrált érszakasz hossza és a renin-pozitív szakasz hosszúsága között (35). Ez az újszerű elgondolás alapvetően megváltoztatja a juxtaglomerularis intersticiumban folyadékáramlásáról kialakult korábbi, statikusnak hitt elképzelésünket, ehelyett inkább egy dinamikus, változó területet kell elképzelni. Ez a felfedezés abból a szempontból is kiemelt jelentőséggel bír, hogy a JGA-n belüli folyadékáramlás az afferens arteriola és a macula densa sejtek között módosíthatja kulcsfontosságú kémiai mediátorok koncentrációját a JGA-ban. A JGA jelátviteli mechanizmusai pedig meghatározóak a glomeruláris filtráció, vesevéráramlás, a kiválasztás, a szervezet folyadékháztartása, a vérnyomás szabályozásában. Munkacsoportunk eredményei (4. ábra) szintén megerősítették az afferens arteriola fenesztrált, nagy permeabilitású tulajdonságát (36). Az endothelsejtek a folyadékáramlás nyomkövetésére használt fluoreszcens festéket (Lucifer Yellow) gyorsan felveszik, és citoplazmájukban raktározzák. Ennek eredményeképpen az endothelréteg intenzív és folytonos sárga fluoreszcenciát mutat. *Rosivall és mtsainak* eredményeivel összhangban a proximális afferens arteriola területén a fluoreszcens jel folytonos, míg a distális érszakaszon a fluoreszcens jel gyengévé és szakaszossá válik, igazolva az endothelréteg fenesztrált jellegét (36).

Kutatásaink egy másik, az endothelréteggel szintén összefüggő irányát képezik a metabolikus faktorok által kiváltott renin felszabadulás vizsgálata. Ismert, hogy cukorbetegség egyik velejárója a kóros RAS aktivitás (37). Cukorbetegségben számos komplikáció a RAS fokozott aktivitásával össze-



4. ábra. **In vivo multifoton fluoreszcens felvétel intakt egér veséről.** A keringő plazmát (intravasculáris tér) 70 kDa dextránhoz kapcsolt Rhodamine B-vel (piros), az afferens arteriola (AA) endothelsejtjeit Lucifer Yellow-val (sárga-zöld) jelöltük. Az AA proximális szakaszán intenzív, folyamatos sárga festődés, míg a distális AA területén (nyíl) halvány, szaggatott jelölés figyelhető meg. G: glomerulus, skála: 10 μm .

függésben alakul ki. Bár az elsődleges ok, amely a RAS túlzott aktivitásához és később vesekárosodáshoz is vezet, eddig nem volt ismert (38). 2004-ben azonosítottak egy új, G-fehérje függő receptort (GPR91) (39), amelynek ligandja a cukorbetegség egyik köztiterméke, a szukcinát. Felmerült, hogy ennek a receptornak és az általa közvetített hatásoknak szerepe lehet a cukorbetegség vesekomplikációinak kialakulásában. Ezt a receptort kimutatták a vese proximális és distális tubulusában, a JGA-ban (39) és az afferens arteriola endothelsejtjein (40). Mikroperfúziós kísérleteinkben azt tapasztaltuk, hogy a magas cukortartalmú perfúziós oldat vagy szukcináttartalmú perfúziós folyadék, ép endothelréteg mellett, az afferens arteriola dilatációját és reninfelszabadulást vált ki (40). Ez a hatás GPR91 knock-out szövetben vagy NO-szintézis gátlása vagy a ciklooxygenáz enzim blokkolása mellett nem volt megismételhető (40). Ezek a kísérletek azt bizonyítják, hogy a GPR91-receptor közvetlenül felelős a magas vércukorszint esetén a fokozott reninfelszabadulásért, és ezt követően a RAS fokozott aktivitásáért. A szukcinátreceptor ezt a hatást az endothelsejtben beindított fokozott NO- és a prosztaglandintermelés révén valósítja meg. Utóbbi parakrin faktorokról ismert reninfelszabadulást előidéző hatásuk (27, 28). Eredményeink azt igazolják, hogy a szukcinát a cukorbetegség, illetve

RAS aktivitásának jó indikátora, továbbá, hogy a GPR91-receptor hatékony terápiás célponttá válhat.

INTRACELLULÁRIS IONKONCENTRÁCIÓK IN VIVO NYOMONKÖVETÉSE

Számos in vitro kísérleti modellben, sejt kultúrában és akár mikroperfundált szövetben is elterjedten alkalmazzák a fluoreszcens mérési technikákat pl. különböző ionok, pH, sejttérfogat mérésére (41). Jogosan merül fel az igény ezen eredmények in vivo megerősítése iránt. A multifoton fluoreszcens technika, ha nem is minden esetben, de alkalmas az in vitro megállapítások in vivo reprodukálására, újraértékelésére. A mély szöveti behatoló képesség, a szubcelluláris felbontás és a közel valós idejű adatgyűjtés a modern kutatás fontos eszközzé tették a multifoton fluoreszcens mikroszkópot. Patkányban és egérben is dorsalis fel-tárásból a felszínre kiemelt vese kérgi tubulusait technikailag viszonylag egyszerű fluoreszcens festékkel jelölni (36). Bár a vese gazdag perfúziója nem kedvez a lokálisan alkalmazott fluoreszcens festékek dúsulásának, mindennek ellenére biztató eredmények nyerhetők pH (BCECF), vagy Ca^{2+} (Fluo-4) festékek alkalmazásakor. BCECF festék intenzitása (488 nm argonlézer- vagy 800 nm multifotonlézer-gerjesztéssel, 530 nm hullámhossz feletti detektálással) maga-

sabb volt a proximális tubulus károsodás helye és tubularis sejtmembránjának közelében (36), ami igazolja a bikarbonát-visszaszívás következtében kialakuló lokális alkalotikus pH-t. A BCECF jelölés alkalmas lehet a proximális tubulus Na/H transzporter funkciójának in vivo tanulmányozására. A lokálisan alkalmazott Fluo-4 jól dúsult a gyűjtőcsatorna sejtjeiben. Számos sejt intenzív citoplazma Ca^{2+} -oszillálást mutatott (36). Mivel a citoplazma Ca^{2+} -koncentrációjának változása az egyik fő sejtben belüli jelátviteli út, ezért várható, hogy a jövőben kiemelt érdeklődés fogja övezni az in vivo Ca^{2+} mérés lehetőségét.

ÖSSZEFOGLALÁS

A multifoton fluoreszcens technika alkalmas a vese élettani, kórélettani folyamatainak megismerésére. In vitro kísérleti protokollok mellett tágabb teret nyújt a neminvaszív in vivo modellek alkalmazására is. Így az általa nyert adatok, bár komplexebbek, nehezebben értelmezhetőbbek, de közelebb visznek a valós élettani, kórélettani folyamatokhoz. Mindemellett remélhető, hogy fluoreszcens multifoton képalkotó technikák, akár már a közeljövőben, a klinikai diagnosztikai eljárások között is általánosan meg tudnak honosodni.

Irodalom

1. Göppert-Mayer M. Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen. *Ann Phys* 1931; 9:273–95.
2. Denk W, Svoboda K. Photon upmanship: why multiphoton imaging is more than a gimmick. *Neuron* 1997; 18(3):351-7.
3. Helmchen F, Denk W. Deep tissue two-photon microscopy. *Nat Methods* 2005; 2(12):932-40.
4. Zipfel WR, Williams RM, Webb WW. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol* 2003; 11:1369-77.
5. Kang JJ, Toma I, Sipos A, et al. Quantitative imaging of basic functions in renal (patho)physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F495-502.
6. Simeoni M, Boyde A, Shirley DG, et al. Application of red laser video-rate scanning confocal microscopy to in vivo assessment of tubular function in the rat: selective action of diuretics on tubular diameter. *Exp Physiol* 2004; 89:181-5.
7. Li B, Yao J, Kawamura K, Oyanagi-Tanaka Y, Hoshiyama M, Morioka T, Gejyo F, Uchiyama M, Oite T. Real-time observation of glomerular hemodynamic changes in diabetic rats: effects of insulin and ARB. *Kidney Int* 2004; 66:1939-48.
8. Dunn KW, Sandoval RM, Kelly KJ, et al. Functional studies of the kidney of living animals using multicolor two-photon microscopy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283:C905-16.
9. Molitoris BA, Sandoval RM. Intravital multiphoton microscopy of dynamic renal processes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 288:F1084-9.
10. Sandoval RM, Kennedy MD, Low PS, et al. Uptake and trafficking of fluorescent conjugates of folic acid in intact kidney determined using intravital two-photon microscopy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 287:C517–26.
11. Tanner GA, Sandoval RM, Molitoris BA, et al. Micropuncture gene delivery and intravital two-photon visualization of protein expression in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F638–43.
12. Tanner GA, Sandoval RM, Dunn KW. Two-photon in vivo microscopy of sulfonefluorescein secretion in normal and cystic rat kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F152-60.
13. Yu W, Sandoval RM, Molitoris BA. Quantitative intravital microscopy using a Generalized Polarity concept for kidney studies. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289:C1197-1208.
14. Kang JJ, Toma I, Sipos A, et al. Imaging the renin-angiotensin system: an important target of anti-hypertensive therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:824-33.
15. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007; 71:504-13.
16. Remuzzi A, Gagliardini E, Sangalli F, Bonomelli M, Piccinelli M, Benigni A, Remuzzi G. ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. *Kidney Int* 2006; 69(7):1124-30.
17. Hobart PM, Fogliano M, O'Connor BA, Schaefer IM, Chirgwin JM. Human renin gene: structure and sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:5026–5030.
18. Schnermann J, Briggs JP. Function of the juxtaglomerular apparatus: control of glomerular hemodynamics and renin secretion. *The Kidney Physiology and Pathophysiology* 2008; 589–626.
19. Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. Renin release. *Physiology (Bethesda)* 2007; 22:310–319.
20. Prieto-Carrasquero MC, Harrison-Bernard LM, Kobori H, Ozawa Y, Hering-Smith KS, Hamm LL, Navar LG. Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 44: 223-229.
21. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros DA, Lalouel JM. Elements of a paracrine tubular renin angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999; 34:1265-1274.
22. Kang JJ, Toma I, Sipos A, Meer EJ, Vargas SL, Peti-Peterdi J. *Hypertension* 2008; 51(6):1597-604.
23. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985; 312:1412–1417.
24. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109 (11), pp.1417-1427.
25. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher NDL, De'Oliveira JMF, Laffel LMB, Passan DR, Williams GH, Hollenberg NK. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2382–2391.
26. Rosivall L, Taugner R. The morphological basis of fluid balance in the interstitium of the juxtaglomerular apparatus. *Cell Tissue Res* 1986; 243(3):525-533,
27. Jensen BL, Schmid C, Kurtz A. Prostaglandins stimulate renin secretion and renin mRNA in mouse renal juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 1996; 271:F659–F669.
28. Friis UG, Stubbe J, Uhrenholt TR, Svenningsen P, Nusing RM, Skøtt O, Jensen BL. Prostaglandin E2 EP2 and EP4 receptor activation mediates cAMP-dependent hyperpolarization and exocytosis of renin in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F989-F997.
29. Leyssac PP. Micropuncture study of renin release at the single nephron level: Evidence for some release directly into the circulating blood. *Renal Physiol* 1979; 1:61-73.
30. Peti-Peterdi A, Fintha, Fuson AL, Tousson A, Chow RH. Real-time imaging of renin release in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(2):F329-F335.
31. Rosivall L, Taugner R. The morphological basis of fluid balance in the interstitium of the juxtaglomerular apparatus. *Cell Tissue Res* 1986; 243(3):525–533.
32. Rosivall L, Taugner R. Fluid balance in the interstitium of the Goormaghtigh cell field. In: Persson AEG, Boberg U. (eds.). *Juxtaglomerular apparatus and tubuloglomerular feedback mechanism*. Fernström Foundation Series vol. 11, Elsevier Science Publisher, Amsterdam , pp. 39–50, 1988.
33. Imai T, Miyazaki H, Hirose S, Hori H, Hayashi T, Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S, Murakami K. Cloning and sequence analysis of cDNA for human renin precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80 (24):7405-9.
34. Rosivall L, Peti-Peterdi J. Heterogeneity of the afferent arteriole-correlations between morphology and function. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 21(10):2703-2707.

35. Rosivall L, Mirzahosseini S, Toma I, Sipos A, Peti-Peterdi J. Fluid flow in the juxtaglomerular interstitium visualized in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291(6):F1241-F1247.
 36. Sipos A, Toma I, Kang JJ, Rosivall L, Peti-Peterdi J. Advances in renal (patho)physiology using multiphoton microscopy. *Kidney Int* 2007; 72(10):1188-1191.
 37. Gurley SB, Coffman TM. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol* 2007; 27:144-152.
 38. Thomson SC, Deng A, Bao D, Satriano J, Blantz RC, Vallon V. Ornithine decarboxylase, kidney size, and the tubular hypothesis of glomerular hyperfiltration in experimental diabetes. *J Clin Invest* 2001; 107:217-224.
 39. He W, Miao FJ, Lin DC, Schwandner RT, Wang Z, Gao J, Chen JL, Tian H, Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 2004; 429:188-193.
 40. Toma I, Kang JJ, Sipos A, Vargas S, Bansal E, Hanner F, Meer E, Peti-Peterdi J. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest* 2008; 118:2526-2534.
 41. Bell PD; Lapointe JY; Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:481-500.
-

A renalis anaemia kezelése*

Anemia Management in Chronic Kidney Disease

Rudas Anna^{1,2}, Mucsi István^{2,3,4}, Molnár Miklós Zsolt^{1,3}

¹ Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

² I. számú Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

³ Magatartástudományi Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

⁴ Magyar Tudományos Akadémia és a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutató Csoport, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):114-119.

ÖSSZEFOGLALÁS Krónikus vesebetegségben szenvedőkben gyakran alakul ki vérszegénység, mely a vesebetegség romlásával mind több embert érint. Az eritropoeszt stimuláló készítmények (erythropoiesis stimulating agent, ESA) megjelenése a renalis anaemia kezelésében döntő változást, a kutatók számára pedig számos új megválaszolható kérdést hozott magával. Jelen áttekintésben röviden összefoglaljuk azokat a kérdéseket és válaszokat, melyek a közelmúltban megismert kutatási eredmények révén az érdeklődés középpontjába kerültek. Ismertetjük az anaemia prevalenciáját az egyes vesebeteg csoportokban, beleértve a transzplantált populációt is. Tárgyaljuk az ESA-val szemben fellépő rezisztencia lehetséges okait, a hemoglobinváriabilitást és a hemoglobin-célérték kérdését is. A CHOIR és CREATE, két nemrégiben közzétett tanulmány eredményei arra hívták fel a figyelmet, hogy egyes, 4. stádiumú krónikus vesebetegek számára a normál hemoglobintartomány (130–150 g/l) elérését célzó terápiás megközelítés nem jelent klinikailag számottevő előnyt, sőt, egyes esetekben fokozott mortalitási kockázatot jelenthet. Ezen eredmények tárgyalása során röviden kitérünk majd a két fenti tanulmány módszertani problémáira is.

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség, renalis anaemia, eritropoeszt stimuláló készítmények (ESA)

SUMMARY Anemia is a frequent condition in patients with chronic kidney disease (CKD) and its prevalence is increasing with declining kidney function. The widespread clinical utilization of erythropoiesis stimulating agents (ESA) has brought substantial changes in the treatment of renal anemia and generated many questions for researchers. In this article we summarize data concerning several questions which have recently become the focus of intense interest. We review the prevalence of anemia in different groups of patients with kidney disease, including the kidney transplanted population, as well. We also discuss the potential causes of ESA resistance, the issue of hemoglobin-cycling and concerns about target-hemoglobin. Two recent trials, the CHOIR and CREATE studies have raised concerns about the appropriate goals of treating renal anemia. The results of those studies suggest that the normalization of hemoglobin levels (130-150 g/l) in patients with CKD stage 4 does not result in substantial clinical benefit and it may even be associated with increased mortality risk under certain circumstances. We will briefly discuss some of the methodological problems which are important to consider when interpreting the results of those trials.

Key words: chronic kidney disease, renal anemia, erythropoiesis stimulating agents (ESA)

Levelezési cím:

Dr. Molnár Miklós Zsolt
Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika
1082 Budapest,
Baross utca 23-25.
e-mail: molnar@medformol.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A krónikus vesebetegséget kísérő vérszegénység epidemiológiája és jelentősége

További kérdések – az eritropoeszt stimuláló készítményekkel szemben fellépő rezisztencia és a hemoglobinváriabilitás

A krónikus vesebetegséget kísérő vérszegénység kezelése

Bevezetés

A vérszegénység és a vesebetegség közötti összefüggést már 160 évvel ezelőtt leírták (1). Felmérések szerint a

vérszegénység a 3-5. stádiumú krónikus vesebetegek mintegy 40–95%-át érinti. Egészen az 1980-as évek végéig a dialíziskezelésben részesülő vérszegény betegek rendszeresen transzfúzi-

ót kaptak, ami azonban a vastülterhelés és vírusfertőzések veszélyét rejtette magában. Ebben a helyzetben jelentett lényeges változást az eritropoetin-nel végzett vizsgálatok első eredmé-

* Rosivall professzor 60. születésnapja alkalmából a hálás tanítványok által, a Szerkesztőség felkérésére írt tisztelegő tanulmány

nyeinek publikálása 1987-ben (2, 3). Az eritropoezist stimuláló készítmények (ESA) hamarosan a renalis anaemia kezelésének legfontosabb tényezőivé váltak a fejlett országokban, ahol a dializált betegek majdnem 90%-a, a még nem dializált krónikus vesebetegségben szenvedők 20%-a kapja rendszeresen az ESA-terápiát (4). Az eritropoezist stimuláló készítmények bevezetése a mindennapi gyakorlatba a nefrológiai gondozás egyik legjelentősebb eredményének tekinthető. Epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a renalis anaemia mind a cardiovascularis morbiditás, mind pedig a mortalitás független rizikófaktora (5-7). Emellett az is ismert, hogy az ESA-val történő kezelés az anaemiával kapcsolatos morbiditás javulását eredményezi (8-12). Fontos kiemelni, hogy a mortalitáscsökkenést mindezidáig nem igazolták megfelelően kivitelezett randomizált kontrollált vizsgálatok.

Mindezen túlmenően az anaemia és az egészséggel kapcsolatos életminőség közti összefüggést is igazolták (13). Az eritropoezist stimuláló készítményekkel végzett korai tanulmányoknak köszönhetően az életminőséget egyre inkább a kezelés kimenetelének független, szignifikáns mérőszámaként ismerik el (14-17). Az utóbbi időben a *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) anaemia irányelve határozottan kijelentette, hogy krónikus vesebetegekben az életminőség a kimenetel mércéjének tekintendő, és más hagyományos mutatókhoz, mint a hospitalizáció vagy akár a mortalitás, hasonló jelentőségű (18).

A közelmúltban publikált klinikai vizsgálatok következtében a vérszegénység kezelése igen éles vitákat váltott ki (19-26). Jelen közlemény szerzőinek véleménye szerint ezen új tanulmányok több kérdést hoztak a felszínre, mint amennyire sikerült választ adniuk. Érdekesképpen ezek a korántsem egyértelmű eredmények számos „irányelv-bizottság” gyors reakcióját váltották ki, és maga a tudományos világ is annak eldöntésén fáradozik, hogy mi az, amit a kapott eredmények tulajdonképpen jelentenek. A következőkben összefoglaljuk a témában újonnan felmerült kérdéseket és a terü-

leten tevékenykedő kutatók által azokra javasolt válaszokat.

A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGET KÍSÉRŐ VÉRSZEGÉNYSÉG EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS JELENTŐSÉGE

Az anaemia gyakoriságára vonatkozó adatok összehasonlítását némiképp megnehezíti az a tény, hogy a különböző tanulmányok eltérő anaemia definícióval dolgoztak. Az Egészségügyi Világszervezet meghatározása szerint anaemiáról felnőtt férfiak és menopauza után lévő nők esetében 130 g/l-es hemoglobinkoncentráció, menstruáló nők esetében 120 g/l-es hemoglobinkoncentráció alatt beszélhetünk (27). Ezen kritériumokat alapul véve 25–30 ml/perces glomerulusfiltrációs rátával (GFR) bíró páciensek közel 90%-a vérszegény, sokuk hemoglobinszintje pedig 100 g/l-nél is alacsonyabb (28). Egy másik megközelítés olyan hemoglobinszint vagy hematokrit küszöbértéket használ, mely egyben az ESA-val való kezelés indikációját is jelenti az egyes krónikus vesebeteg populációkban. Számos, a krónikus vesebetegséget kísérő vérszegénység terápiájával foglalkozó irányelv egyetért abban, hogy 110 g/l-es hemoglobinszint alatt el kell kezdeni a kezelést (29); ily módon ez a küszöbérték is potenciálisan alkalmazható az anaemia definiálására.

Mint ahogy fentebb említettük, a dializált betegek közel 90%-át kezelik eritropoezist stimuláló készítménnyel. Egy, az Egyesült Államokban végzett felmérés, a „*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES) a vérszegénység kapcsán az 1-2. stádiumú krónikus vesebeteg csoportban 5%-os, 3. stádium esetén 15–20%-os, 4. stádiumban pedig több mint 60%-os gyakoriságról számolt be (30, 31). Egy másik, krónikus vesebetegek nagy populációját bevonó tanulmányban *McClellan és munkatársai* az előzőekhez képest még magasabb prevalenciát találtak: az anaemia a 3. stádiumú krónikus vesebetegek 40%-át, 4. stádiumú betegek 50–55%-át érintette, míg az 5. stádiumban 80%-os gyakorisággal volt jelen (32). Ehhez hasonló értékeket publikáltak Kanadában is (33).

A vesetranszplantált betegekben jelentkező vérszegénység meglehetősen elhanyagolt kérdéskörnek számított egészen az ezredforduló első néhány évéig. Számos közelmúltban végzett tanulmány azonban egyértelműen igazolta, hogy az anaemia prevalenciája e betegcsoportban is 30–40%-os, így igen gyakori eltérésnek számít (34-36), ugyanakkor a 110 g/l hemoglobinszint alatti betegeknek mindössze 5–20%-a részesül eritropoezist stimuláló kezelésben (35, 36). Hazai populációban is magas előfordulást találtunk korábbi keresztmetszeti vizsgálatunkban (37). A fenti adatok világosan mutatják, hogy a renalis anaemia a veseelégtelenség eltérő fokán álló emberek millióit érintő probléma.

A vérszegénység kialakulásának útja a különböző vesebeteg-csoportokban (predializált krónikus vesebetegekben, hemo- és peritonealisan dializált, valamint vesetranszplantált betegekben) némileg ugyan eltérő, mégis a fő mechanizmus azonos. Az életkor, a nem, a vesefunkció, a vashiány, malnutrició és krónikus gyulladás, társbetegségek, immunuszuppresszív és más gyógyszerelés (angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok), a mellékpajzsmirigy-funkció, a dialízis hatékonysága valamint a fertőzések mind olyan tényezők, melyek összefüggést mutatnak a vérszegénységgel ezekben a betegcsoportokban, és szerepet játszhatnak az eritropoezist stimuláló készítményekkel szemben kialakuló rezisztenciában is. Hazai munkacsoport eredményei azt igazolják, hogy a diabeteses betegek már jobb vesefunkció esetén is igényelnek ESA-t, nem diabeteses társaihoz viszonyítva (38). Mindezen túlmenően pedig valószínűleg magyarázatot kínálhatnak a renalis anaemia kezelésével kapcsolatban felmerült kérdésekre. A fent megnevezett faktorok lehetséges hatását gondosan elemeznünk kell a vizsgálati eredmények értelmezésekor, és ami még lényegesebb, abban az esetben, amikor terápiás döntést hozunk egy vérszegény beteg kezelése során.

A renalis anaemia kezelésének elmulasztása a cardialis, kognitív és mentális funkciók romlását, valamint egyéb tünetek fellépését vonja maga után. Kimutatták, hogy a vérszegénység

összefüggést mutat a fáradékonysággal, depresszióval, az életminőség romlásával, és csökkent terhelhetőséggel, balkamra-hypertrophiával és systolés diszfunkcióval (33) jár együtt. Az elmúlt évtizedben végzett tanulmányok eredményei alapján azt is elmondhatjuk, hogy az anaemia jelenléte magasabb rizikót jelent a morbiditás, a mortalitás (elsősorban cardialis és stroke miatt bekövetkező) (39, 40), a hospitalizáció, valamint predializált (5, 41, 42) és transzplantált betegekben (43) a mortalitás tekintetében. *Weiner és munkatársai* egy 2423 krónikus vesebeteget bevonó tanulmányban azt is leírták, hogy a vérszegénység összefüggést mutat a szívizominfarktust, stroke-t és halált magába foglaló kombinált kimenetel fokozott kockázatával (44). Ezekből az összefüggésekből azonban nem vonhatjuk le azt a következtetést, hogy az említett tényezők között oksági kapcsolat áll fenn.

Az eritropoezist stimuláló készítményekkel való kezelés kérdésével foglalkozó tanulmányok igazolták az életminőség és a kognitív funkciók javulását (45, 46), továbbá némi javulást észleltek mind a balkamra hipertrofia, mind pedig a terhelés indukálta myocardialis ischaemia terén is. Mindeneddig azonban nem sikerült egyértelműen bebizonyítani, hogy az ESA-kezelés hatására csökkenne a betegek mortalitása.

TOVÁBBI KÉRDÉSEK – AZ ERITROPOEZIST STIMULÁLÓ KÉSZÍTMÉNYEKEL SZEMBEN FELLÉPŐ REZISZTENCIA ÉS A HEMOGLOBINVARIABILITÁS

Az eritropoetin-rezisztencia kérdése mind nagyobb hangsúlyt kap annak igazolása óta, hogy az előírt hemoglobinszint elérése vagy fenntartása érdekében szükséges magasabb ESA-adag megfelelően dializált, vashiányban nem szenvedő betegekben, számos együttlétre való korrekciót követően megnövekedett mortalitással jár együtt (47, 48). Véleményünk szerint ez a jelenség magyarázatul szolgálhat a *Normal Hematocrit Trial* (49) és a *CHOIR* tanulmány (25) néhány meglepő és egyben zavaró megállapítására.

A K/DOQI irányelvben foglaltak szerint ESA-rezisztenciáról akkor beszélünk, ha a páciens heti 450 U/kg intravenásan vagy 300 U/kg subcutan alkalmazott eritropoetint igényel (50). A módosított európai irányelv ettől némileg eltérő definíciót ajánl és heti 300 U/kg (megközelítőleg 20000 U/hét) eritropoetin vagy heti 1,5 µg/kg (hozzávetőlegesen 100 µg/hét) darbepoetin-szükséglet mellett mondja ki az ESA-rezisztenciát (51).

Az ESA-rezisztencia hátterében leggyakrabban az abszolút vashiány áll (vérvesztés, elégtelen vasraktárak). Az egyéb okok között tartják számon a szekunder vagy terciér hyperparathyreosis (52) következtében fellépő csontvelőfibrosist, az okkult malignitást, fel nem fedezett hematológiai betegségeket (53), a malnutrició-inflammációs komplex szindrómát illetve a krónikus gyulladást (54-57), az elégtelen dialízis dózist (58) és az igen ritka alumínium-intoxikációt, valamint a haemoglobinopathiákat. Nem gyakori, de súlyossága miatt mégis megemlítendő ok az eritropoetin-kezelés következtében másodlagosan jelentkező úgynevezett „pure red cell aplasia” (59). Több, e kérdéskörben végzett tanulmány is igazolta, hogy a dialíziskezelés gyakoriságának növelése, illetve ultratiszta dializátumok alkalmazása vagy az online hemodiafiltráció egyaránt hozzájárulhat az eritropoetinre adott válasz javulásához (60-63).

A legújabb ajánlások szerint a hemoglobinszintet egy viszonylag szűk tartományban kell tartani, ennek megvalósítása azonban korántsem látszik egyszerű feladatnak (64, 65). Egy közelmúltban végzett vizsgálat egy év leforgása alatt a betegpopuláció több, mint 90%-ában figyelt meg jelentős hemoglobinvariabilitást (cycling). Más betegcsoportokból származó hasonló eredmények azt jelzik, hogy a betegek nagy része esetében a hemoglobinszint-profil meglehetősen változékony. A hemoglobinvariabilitás az egyes betegekben mért hemoglobinszint oszcillációját jelenti, mely oszcillációt egy egyensúlyi ponttól való 15 g/l-t meghaladó eltérés majd a kiindulási pontra való visszatérés jellemez egy legalább 8 hetes periódust tekint-

ve (66). A jelenség fontossága azonban mind a mai napig csak kevésbé tisztázott. Több szerző felvetette már bizonyos ciklicitási mintázatok és a negatív kimenetel közti összefüggés lehetőségét dializált betegekben (67, 68). Számos olyan tényező ismert, mely összefüggést mutat a hemoglobin-variabilitással, közülük egyesek beteg-függőek (gyulladás, ESA-érzékenység, fertőzés, akut vérvesztés stb.), míg további, feltehetően sokkal fontosabb faktorok a kezelési módra jellemzőek. Ilyen tényezőként említhetjük az ESA-adag gyakori változtatását, a vaspótlást, a dialízis dózis megfelelő voltát, az ESA-adagolás algoritmusát (65, 68). Nincs információ arról, hogy az eritropoezist stimuláló készítmény típusa, illetőleg az alkalmazás módja van-e bármilyen hatással a hemoglobinvariabilitásra. A további kutatások bizonyosan sok új és fontos ismerettel fognak szolgálni ezen a téren és jelentős hatással lesznek a renalis anaemia kezelésére.

A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGET KÍSÉRŐ VÉRSZEGÉNYSÉG KEZELÉSE

A vesebetegséget kísérő vérszegénység kezelése során számos tényezőt kell figyelembe vennünk. Jelen összefoglaló több olyan fontos szempont tárgyalására nem tud kitérni, mint az ESA típusa és az alkalmazás módja (iv. vagy sc.), a krónikus vesebetegség stádiumának lehetséges szerepe vagy a vesepótló kezelés modalitása, melyek lényegesek lehetnek egy adott terápiás eszköz kiválasztása során. Hazai tanulmány is ismert, amely a sc vs. iv ESA-adagolást hasonlítja össze krónikus hemodializált betegekben (69). Az eltérő farmakológiai tulajdonságokkal jellemezhető eritropoezist stimuláló készítmények lehetőséget adnak arra, hogy a nefrológus egyénre szabott terápiát nyújtson a krónikus vesebetegség különböző fokán álló vagy eltérő vesepótló kezelésben részesülő pácienseknek. Az ESA szerek szerkezetéről és biológiai hatásairól korábbi magyar nyelvű közleményekből nyerhetünk összefoglaló képet (70).

A következőkben röviden ismertetjük a hemoglobin-célérték körüli vitát,

melyet a *CHOIR* (25) és *CREATE* (26) tanulmányok közlése váltott ki. Teljes az egyetértés a nefrológusok között abban a tekintetben, hogy krónikus vesebetegek vérszegénységét a korábban alkalmazott transfúzió helyett eritropoeszt stimuláló készítményekkel kell kezelni. Két nem régiben megjelent randomizált kontrollált vizsgálat eredményei azonban igen intenzív vitákat váltottak ki azzal kapcsolatban, hogy mi is legyen a kezelés céltartománya. A két említett, 4. stádiumú krónikus vesebeteget bevonó tanulmány azt a hipotézist vizsgálta, hogy a normál hemoglobintartomány (130–150 g/l) elérése a kimenetel javulását eredményezi-e az alacsonyabb célértékű csoporthoz képest. Hasonló feltételezés tesztelésére vállalkozott a „*Normal Hematocrit Study*” is (49, 71). Azonban sem a *CHOIR*, sem a *CREATE*, sem pedig a „*Normal Hematocrit Study*” nem tudta igazolni az előbbi feltételezést. Sőt, ellenkezőleg, emelkedett kockázatot (halál, cardiovascularis esemény) dokumentált a magasabb céltartományú csoportban. Ezt a tendenciát a rendelkezésre álló adatokat alapul véve egy későbbi metaanalízis is megerősítette (72). Ezen új ismeretek alapján az Egyesült Államokbeli *Food and Drug Administration* (FDA) úgynevezett „black box warning”-t, szakmai figyelmeztetést adott ki, hangsúlyozva ezzel a kezelésben rejlő veszélyeket. Ezt követően több szakmai irányelvet is módosítottak a kapott eredményeket figyelembe véve.

Időközben számos tanulmány mutatott már rá a fenti tanulmányokkal kapcsolatos módszertani problémákra (19, 20). A téma részletes tárgyalása meghaladja a rendelkezésre álló kereteket, mégis fontosnak tartjuk összefoglalni azokat a főbb következtetéseket, melyek részben az aktuális tanulmányokból, részben pedig az általuk kiváltott tudományos vitákból levonhatóak. Világosan kell látni, hogy az „egy méret mindenkinek” megközelítés a jelen esetben nem alkalmazható. A krónikus vesebeteg populáció sokféleségét figyelembe véve kevésbé látszik

valószínűnek, hogy egy adott hemoglobin-tartomány megcélzása valamennyi krónikus vesebeteg számára ugyanazokat a veszélyeket és potenciális előnyöket rejtene magában. Kérdéses, hogy a dialíziskezelésben még nem részesülő 4-5. stádiumú vesebeteg populációból származó eredményekből levont következtetések mennyiben érvényesek dializált, illetve transzplantált betegcsoportokban.

Az idáig összegyűlt tudományos eredmények alapján megfogalmazott irányelvek nem javasolják a hemoglobinszint 130 g/l fölé emelését dializált és krónikus vesebetegekben. Véleményünk szerint azonban az nem bizonyított, hogy a 13 g/dl feletti hemoglobinszint a krónikus vesebetegségben szenvedők valamennyi csoportjában káros lenne. Renalis anaemia ESA-val végzett terápiája során a legtöbb beteg számára a hemoglobinszint 110–120 g/l-es tartományban való tartása ajánlott. Emellett mégis úgy gondoljuk, hogy mint minden más gyógyszeres beavatkozás, a vérszegénység kezelése is egyéni megközelítést igényel, mely figyelembe vesz olyan potenciálisan fontos tényezőket, mint a páciens igényei, preferenciái, a rendszer rendelkezésre álló erőforrásai és korlátai (20). Az utóbbi idők kutatási eredményei kapcsán felmerült kérdések megválaszolásához további tanulmányok szükségesek. Ezek egyik fontos célja kell hogy legyen azon alcsoportok definiálása, melyek számára kockázatos egy magasabb hemoglobinszint elérése, illetve akik számára egyértelmű előnyökkel jár egy potenciálisan magasabb célértékből. Egy magasabb célértékből fakadó lehetséges előnyök költséghatékonyasága az előzőekhez hasonlóan még szintén maghatározásra szorul.

A hemoglobin-célérték eléréséhez és fenntartásához szükséges ESA-adag egy másik olyan lényeges tényező, amelyet figyelembe kell vennünk. Több tanulmányban is kimutatták már, hogy nagyobb ESA-szükséglet (azaz ESA-rezisztencia) rosszabb kimenetellel jár együtt (47, 73). Több randomizált vizsgálat (köztük a már

hivatkozott *CREATE* és *CHOIR* vizsgálatok) számolt be arról, hogy a magasabb hemoglobinszintet elérők csoportjában a kimenetel jobb volt az alacsonyabb hemoglobinszintűekhez képest (akiknél egyébként még az alacsonyabb hemoglobinszint fenntartásához nagyobb ESA-adag volt szükséges). Ugy tűnik, hogy a magasabb komorbiditás, a krónikus gyulladás és más, eddig még ismeretlen tényezők – és nem közvetlenül a magasabb hemoglobin-szint – azok a tényezők, melyek legalábbis részben felelősek lehetnek a fentiekben tárgyalt tanulmányokban megfigyelt rosszabb kimenetelért.

Az elmondottakat összefoglalva, a jelen pillanatban rendelkezésre álló adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az eritropoeszt stimuláló készítmények alkalmazása során is nagy körültekintésre van szükség. Az ESA-val történő kezelés során szükséges mind a hemoglobinszint rendszeres ellenőrzése, mind pedig az adag módosítása abban az esetben, ha az aktuális hemoglobinszint az előírt tartományon kívül esik. Egy magasabb célérték potenciális veszélyeket hordozhat magában (különösen akkor, ha annak a célértéknek az eléréséhez igen nagy ESA-adag szükséges. Ebben az esetben az ily módon kimutatható ESA-rezisztencia a háttérben rejlő patofiziológiai tényezőkre utal, s feltehetően nem közvetlenül felelős a rosszabb kimenetelért.). Ugyanakkor a kevesebb transfúzió és a javuló életminőség jelentette előnyök révén egyes betegcsoportok számára helyénvaló lehet a magasabb céltartomány kijelölése is. Véleményünk szerint a megkívánt hemoglobinszint eléréséhez és fenntartásához a lehető legkisebb ESA-adagot kell alkalmazni, és törekedni kell az ESA-érzékenység romlásának háttérben álló lehetséges okok mielőbbi felderítésére és lehetőség esetén korrekciójára. Heti 300–350 U/kg vagy azzal ekvivalens értéket tartósan meghaladó ESA-szükséglet ritkán indokolt és káros következményekkel is járhat.

Irodalom

1. Bright R, Cases and observations: illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1836; 1:338.
2. Eschbach JW, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316(2):73-8.
3. Eschbach JW, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111(12):992-1000.
4. Muirhead NBJ, Burgess E, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(2 Suppl. 1):S1-24.
5. Collins AJ, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11):2465-73.
6. Ma JZ, et al. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(3):610-9.
7. Kovesdy CP, et al. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(3):560-4.
8. Mann JF. What are the short-term and long-term consequences of anaemia in CRF patients? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 2):29-36.
9. Winkelmayer WC, et al. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5):1347-52.
10. Stevens LA, Levin A. Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(2):133-8.
11. Zalunardo N, Levin A. Anemia and the heart in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26(4):290-5.
12. Collins AJ. Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 2:ii2-6.
13. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(3):443-64.
14. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 14(2 Suppl 1):14-8.
15. Lundin AP. Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 1989; 9(1 Suppl 1):22-9.
16. Blagg CR. The socioeconomic impact of rehabilitation. *Am J Kidney Dis*, 1994; 24(1 Suppl 1):S17-21; discussion S31-2.
17. Essink-Bot ML, et al. NHP or SIP - a comparative study in renal insufficiency associated anemia. *Qual Life Res* 1996; 5(1):91-100.
18. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3):S16-85.
19. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2):309-12.
20. Macdougall IC, Eckardt KU, Locatelli F, Latest US. KDOQI Anaemia Guidelines update-what are the implications for Europe? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10):2738-42.
21. Singh AK, Fishbane S. The optimal hemoglobin in dialysis patients - a critical review. *Semin Dial* 2008; 21(1):1-6.
22. Berns JS, Fishbane S. CHOIR, CREATE, and anemia treatment in patients with CKD. *Semin Dial* 2007; 20(3):277-9.
23. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003967.
24. Strippoli GF, et al. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* 2007; 369(9559):346-50.
25. Singh AK, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2085-98.
26. Drueke TB, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2071-84.
27. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1968; 405:5-37.
28. Kazmi WH, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38(4):803-12.
29. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007(50):474.
30. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2):504-10.
31. Astor BC, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162(12):1401-8.
32. McClellan W, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*, 2004; 20(9):1501-10.
33. Levin A, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(1):125-34.
34. Lorenz M, et al. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3):794-7.
35. Vanrenterghem Y, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3(7):835-45.
36. Molnar MZ, et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant* 2005; 19(6):825-33.
37. Szeifert L, Molnar MZ, Czira M, Kovacs AZ, Lindner A, Ambrus C, et al. Vesetranszplantált betegek anaemiája. *Hypertonia és Nephrologia* 2007; 11(1):13-20.
38. Haris A, Polner K, Aranyi J, Krizsan M, Boke M, Termeg J, et al. Anaemia jelentkezése és erythropoietinre adott válaszreakció predialízis stádiumú diabeteses és nemdiabetes vesebetegekben. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 2005; 9(2):89-97.
39. Jurkovitz CT, et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11):2919-25.

40. Abramson JL, et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int*, 2003; 64(2):610-5.
41. Xia H, et al. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(6):1309-16.
42. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000; 20(4):345-9.
43. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients - a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7(4):818-24.
44. Weiner DE, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6):1803-10.
45. Benz RL, et al. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999; 34(6):1089-95.
46. Pickett JL, et al. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6):1122-30.
47. Zhang Y, et al. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5):866-76.
48. Kausz AT, et al. Intractable anemia among hemodialysis patients: a sign of suboptimal management or a marker of disease? *Am J Kidney Dis* 2005; 45(1):136-47.
49. Besarab A, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9):584-90.
50. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. IV. Administration of epoetin. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl. 1):S207.
51. Locatelli F, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2:ii):1-47.
52. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328(3):171-5.
53. Schiffli H, Lang SM. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1):133-7.
54. Goicoechea M, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(4):1337-43.
55. Gunnell J, et al. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(1):63-72.
56. Lopez-Gomez JM, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9):2494-501.
57. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002(80):49-54.
58. Movilli E, et al. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1):111-4.
59. Kharagitsingh AV, et al. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68(3):1215-22.
60. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with endstage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 334(7):420-5.
61. Hsu PY, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients – a prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17(5):693-700.
62. Sitter T, Bergner A, and Schiffli H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(8):1207-11.
63. Vaslaki L, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24(2):163-73.
64. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005; 68(3):1337-43.
65. Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(8):2129-32.
66. Ebben JP, et al. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6):1205-10.
67. Gilbertson DT, et al. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):133-8.
68. Singh AK, et al. Managing anemia in dialysis patients: hemoglobin cycling and overshoot. *Kidney Int*, 2008; 74(5):679-83.
69. Kiss I, Kulcsar I, Akocsi K, Borbas B, Fazakas L, Ferenczi S, et al. A szubkután és intravénás erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2004; 8(3-4):171-79.
70. Reusz G, Kis E, Szabo JA. Az erythropoesist stimuláló szerek szerkezete és biológiai hatása I. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12(4):123-32.
71. Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR. The normal hematocrit study - follow-up. *N Engl J Med* 2008; 358(4):433-4.
72. Phrommintikul A, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9559):381-8.
73. Bradbury BD, et al. Exploring relative mortality and epoetin alfa dose among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(1):62-70.

Fix gyógyszer-kombináció alkalmazása a vérnyomás-csökkentésben (fókuszban az angiotenzinreceptor-bénítő és kalciumantagonista fix kombinációja)

Fixed dose combination in antihypertensive therapy: angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker fixed dose combination in focus

Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):120-126.

ÖSSZEFOGLALÁS Az emelkedett vérnyomásérték egyértelműen növeli a keringési betegség okozta szövődmények kialakulását és a halálozást egyaránt. A hatékony és gyors vérnyomáscsökkentés alapvető jelentőségű. A renin-angiotenzin rendszer gátlóival és a hosszú hatású dihydropyridin kalciumcsatorna-blokkolókkal végzett vizsgálatok alapján bizonyított, hogy biztonságosan alkalmazható, hatékony, jól tolerálható szerek, melyek a cardiovascularis morbiditást és morbiditást egyaránt csökkentik. A fix dózisú kombináció (valsartan és amlodipin – Exforge) az eddig megismert készítményeknél nagyobb fokú vérnyomáscsökkentést eredményez. A vizsgálatok ezt nagy kockázatú hypertoniás betegek esetében is igazolták. A kezelés során mind a metabolikus, mind az egyéb mellékhatások igen ritkán és kismértékben észlelhetők.

Kulcsszavak: hypertonia kezelése, fix dózisú kombinált terápia, valsartan, amlodipin

SUMMARY Hypertension is a significant risk factor for cardiovascular disease. Prompt and intensive blood pressure reduction to target levels remains the most important factor in this view. Among antihypertensive agents, inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) and long acting dihydropyridine calcium channel blockers have been shown to provide safe, effective and well-tolerated blood pressure control. Combining RAS blocker and long acting CCB may offer enhanced blood pressure control without the metabolic effects. Fixed-dose combination therapy with ARB and CCB (valsartan and amlodipin – Exforge) affords high clinical benefit. This antihypertensive combination have excellent efficacy and safety profiles and may provide advantages in patients with certain high-risk conditions, including previous cardiovascular disease, albuminuria, left ventricular hypertrophy, diabetes mellitus and chronic kidney disease.

Key words: hypertension treatment, fixed-dose combination therapy, valsartan, amlodipin

Rövidítések:

ACE – angiotenzin konvertáló enzim

ADA – American Diabetes Association

ARB- angiotenzin-II receptor blokkoló

CCB – kalciumcsatorna-blokkoló

DHP-CCB – dihydropyridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló

NonDHP-CCB – nem dihydropyridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló

ESH – European Society of Hypertension

JNC – Joint National Committee

NKF – National Kidney Foundation

RAS – renin- angiotensin system

Levelezési cím:

Dr. Barna István
Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest,
Korányi S. u 2/a.
e-mail: barpis@gmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A együttműködés javítása:

kombinációs kezeléssel –
fix kombinációs kezeléssel

Melyik kombinációt alkalmazzuk?

Angiotenzinreceptor-bénítő (ARB)
és kalciumcsatorna-blokkoló
(CCB) az antihypertensiv
terápiában

Kalciumantagonisták
a cardiovascularis
prevencióban

Valsartannal végzett vizsgálatok

Amlodipinnel végzett vizsgálatok

Angiotenzinreceptor-bénítő (ARB)
és kalciumcsatorna-blokkoló
(CCB) fix-kombinációban
történő alkalmazása
(valsartan + amlodipin =
Exforge®) az antihypertensiv
terápiában

BEVEZETÉS

A korszerű antihypertensív kezelés alapja a célvérnyomás elérése, megfelelő célszervvédelemmel. 18 évesnél idősebb felnőttekben hypertoniát akkor állapíthatunk meg, ha három különböző időpontban az ülő helyzetben mért vérnyomásmérés átlaga eléri, vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-es értéket. Ez ugyanis az az érték, amely felett a vérnyomás növekedésével összefüggő cardiovascularis kockázat jelentősen fokozódik (1). A magasvérnyomás-betegség kezelésében az elsődleges cél a maximális cardiovascularis rizikócsökkenés elérése. A nemzetközi és a hazai ajánlások egyértelműen fogalmazzák. A vérnyomást legalább 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni, de diabetesben és nagy, illetve nagyon nagy kockázatú betegekben (stroke, coronariabetegség, szívelégtelenség, fehérjeürítéssel járó vesebetegség) a célérték 130/80 Hgmm.

Metabolikus szindróma, diabetes mellitus, vesebetegség, szívbetegek jelenlétekor már 130–139/85–89 Hgmm közötti vérnyomásérték esetén is (emelkedett normális vérnyomás) nagyon nagymértékben megnövekszik a cardiovascularis megbetegedések kockázata, ezért ilyen esetben a cél a 130/80 Hgmm alatti vérnyomás elérése (2, 3).

A beteg-együttműködés javításában a napjában egyszer alkalmazott, hosszú hatású, kisszámú mellékhatással járó készítmények, a fix kombinációk térhódítása napjainkban egyértelműen kedvező változást jelent. A kombinációs kezelés szükségessége, gyakorisága és mértéke adott teret – számos ellenző és kételkedő ellenére – a fix kombinációs kezelés ajánlásának bevezetésére. A hatékony vérnyomáscsökkentő terápia és a mellékhatások csökkentése érdekében javasolt a kombinációs terápia, ebben az esetben alacsony dóziszú fix-kombinációk alkalmazása előnyösebb a compliance szempontjából. A napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású fix gyógyszer-kombinációk a betegek együttműködési készségét javítják (4).

Mind a hazai, mind a nemzetközi ajánlások egyértelművé tették, hogy a betegek kezelésének elsődleges célja a cardiovascularis morbiditás és morta-

litás kockázatának csökkentése (5). A nagy metaanalízisek alapján bizonyossá vált, hogy a cardiovascularis halálozás mérséklésében a vérnyomás csökkentése alapvető jelentőségű. A vérnyomáscsökkentéssel foglalkozó randomizált, kontrollált vizsgálatok átfogó elemzései azt bizonyították, hogy kb. 10–12 Hgmm systolés és 5–6 Hgmm diastolés vérnyomáscsökkentés a stroke relatív kockázatának 38%-os, a koszorúér betegség kockázatának 16%-os csökkenését eredményezi.

A EGYÜTTMŰKÖDÉS JAVÍTÁSA: KOMBINÁCIÓS KEZELÉSSEL – FIX KOMBINÁCIÓS KEZELÉSSEL

Hypertoniás betegek monoterápiával történő kezelése során csak 30–40%-ban sikeres a célvérnyomásérték elérése. Az 1993-as WHO/ISH Szakmai Útmutatóban szerepelt első ízben a fix kombináció javaslata a vérnyomás hatékony csökkentésére enyhe hypertonia esetén (6). Az MRCII, SHEP, STOP vizsgálatokban a kezdetben monoterápiával kezelt betegek 40–70%-a a vizsgálat befejezésekor kombinációs kezelésben részesült (7). Hazánkban végzett 50 háziorvosi praxisban történt vérnyomáscsökkentő kezelés során több mint 4000 beteg adatát feldolgozó elemzés jelezte, hogy a betegek 68%-át gyógyszer-kombinációval kezelték (8).

A vérnyomáscsökkentő kezelés során a kombinációs kezelés számos előnyéről számoltak be. A kombináció kiválasztása során az egyes szerekekkel lehetőség nyílik a kezelést a beteg számára a legjobban kialakítani.

1. A hypokalaemia előfordulásának gyakorisága csökken: thiazid + kálium megtakarító diuretikum alkalmazása során (9).
2. A hypokalaemia ugyancsak ritkábban észlelhető diuretikum és ACE-gátló együttes alkalmazásakor (10).
3. ARB és diuretikum együttes alkalmazása ugyancsak csökkenti a hypokalaemia lehetőségét (11).
4. Az alsó végtagi oedema gyakorisága csökken: DHP-CCB + ACE-gátló (a DHP-CCB monoterápiával szemben) (12).

5. A proteinuria mértéke kisebb: non-DHP-CCB + ACE-gátló kezeléssel diabeteses nephropathia esetén (13).
6. Jobb vérnyomáskontroll és kisebb proteinuria: ACE-gátló + ARB kombinált kezeléssel, mint az egyes komponensekkel diabeteses nephropathiában (14).
7. Szövődménymentes 2. vagy 3. stádiumú hypertoniás betegek, akiknél egyetlen szerrel valószínűleg nem érhető el az ajánlás szerinti 140/90 Hgmm alatti vérnyomás.
8. Célszervkárosodásban vagy cardiovascularis betegségben szenvedő betegek, akiknél egyetlen szerrel valószínűleg nem érhető el a JNC VI. ajánlása szerinti 130/80 Hgmm alatti vérnyomás,
 - a) az 1 g/nap feletti proteinuriás betegek esetén, akiknél a célvérnyomás a JNC VI. ajánlása szerint $< 125/75$ Hgmm;
 - b) diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiknél ACE-gátlóval vagy angiotenzin-II-receptor blokkoló monoterápiával valószínűleg nem érhető el az ADA és a NKF ajánlása szerinti 130/80 Hgmm alatti vérnyomás;
 - c) vesekárosodott betegek, akiknél ACE-gátló vagy angiotenzin-II-receptor-blokkoló monoterápiával valószínűleg nem érhető el a JNC VI. ajánlása szerinti 130/80 Hgmm alatti vérnyomás.

Az ESH 2007 júniusában megfogalmazott és közzétett irányelvében két gyógyszer kis dóziszú kombinációja ajánlott első lépésként, ha közepes súlyos vagy súlyos hypertonia áll fenn és a teljes cardiovascularis rizikó nagy vagy nagyon nagy. Két gyógyszer fix kombinációja egyszerű kezelést és kedvező compliance-t eredményez (15). Ha a hatékony vérnyomáscsökkentés és a mellékhatások csökkentése érdekében javasolt a kombinációs terápia, a compliance szempontjából előnyösebb a kis dóziszú fix kombinációk alkalmazása, mint a két szer külön adása (16).

Nagy rizikójú betegek kezelése során RAS-gátlással önmagában a cél-

vérnyomásérték elérése nem egyszerű, csaknem lehetetlen. Az atheroscleroticus szövődmények megelőzésére ezért két-három vagy több gyógyszer együttes alkalmazására van szükség (17). A hatékony vérnyomáscsökkentő terápia és a mellékhatások csökkentése érdekében javasolt a kombinációs terápia, ebben az esetben alacsony dózisu fix kombinációk alkalmazása előnyösebb a compliance szempontjából. A kezelés elfogadása, a terápia bonyolultsága még a legiskolázottabb betegeknek is nehézségekbe ütközik. A napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású fix gyógyszer-kombinációk a betegek együttműködési készségét javítják. A fix kombinációban alkalmazott kezelés során a nagyobb hatékonyság, kisdózis és a kevesebb mellékhatás szerencsés talákozása a jellemző (18). Gyakran a legnagyobb erőfeszítések ellenére sem sikerül a célvérnyomásérték elérése. A nagy nemzetközi felmérésekben kisebb nagyobb különbségek ugyan vannak az egyes országokban a célvérnyomást elérők közt (10–30%), azonban mindenhol nagyon távol van a kívánt mértéktől. A magasvérnyomás-betegség kezelésének eredménytelensége számos okra vezethető vissza.

Az együttműködés (compliance), a terápiás fegyelem (adherencia), az időbeli kitartás (perzisztencia) és az összhang (konkordancia) szerepe meghatározó jelentőségű a kezelés folyamán. A terápiahűséget nagymértékben meghatározza a napi gyógyszerbevitel gyakorisága. A napi egyszeri szedésre még 80–90%-os, de a kétszeri bevitelnél már a 70–80%-os, három alkalom esetén pedig már az 50–60%-os pontosság jellemző. A betegek a vérnyomáscsökkentő kezelést elsősorban a nem megfelelő vérnyomásérték, és a mellékhatás(ok) megjelenése miatt nem tartják be. Ismert, hogy az életmód és a táplálkozási szokások változtatása helyett szívesebben emelik az orvosok és a betegek a vérnyomáscsökkentők mennyiségét, és ezzel a mellékhatások is gyakrabban jelennek meg. A mellékhatások megjelenése vagy annak lehetősége is nagyfokban csökkenti a gyógyszereszedési hajlandóságot, és ezt a betegek több mint 60%-a a kezelőorvos tudta nélkül te-

szi. Gyakran tisztázatlan a gyógyszer neve, a gyógyszer bevitelének időpontja(i), kapcsolata az étkezéssel, testmozgással, életritmussal, annak várható és nem várt hatása. Ismert tény, hogy az antihypertensiv szerek gyakran okoznak mellékhatást, míg a betegség önmagában nem jár tünettel. Elmondható, hogy az ideális gyógyszereszedést az ideális orvos-beteg partnerkapcsolat jellemzi (19). A RAS-gátlók és CCB kombinációk, a RAS-gátlók és thiazid diuretikum kombinációk és a RAS blokkolók egymással alkotott kombinációi bevonultak a mindennapi terápiás gyakorlatba. A fix dózisban alkalmazott vérnyomáscsökkentés során a különböző kombinációk alkalmazásával a társbetegségek és célszervkárosodások ismeretében lehet és kell a megfelelő fix dózisu készítményt megválasztani (20).

MELYIK KOMBINÁCIÓT ALKALMAZZUK?

Az a tény hogy az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) 2009. februári jelentésben 52 különböző angiotenzin-konvertáló enzimgátló (ACE-i) és diuretikum (DIU) vagy kalciumcsatorna-blokkoló (CCB), 17 angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) és DIU fix dózisu kombinációja van Magyarországon forgalomban, nem teszi szükségessé annak kifejtését, hogy milyen nagy jelentőségűvé vált napjainkban a fix kombinációs gyógyszeres kezelés.

A fix dózisban alkalmazott kombinációs vérnyomáscsökkentő kezelés esetén a kérdés napjainkban „a melyik kombinációt alkalmazzuk?” irányba toldott el.

A LIFE vizsgálatban az atenolol/hydrochlorothiazid és losartan/hydrochlorothiazid kezelés összehasonlítása történt, és a vizsgálat egyértelmű eredménnyel zárult a losartan tartalmazó kombináció javára.

A VALUE vizsgálatban valsartan/hydrochlorothiazid, valamint amlodipin/hydrochlorothiazid összehasonlítását végezték. A fatális stroke, szívinfarctus és a friss diabetes kialakulása a két csoportban különbözött, és az ARB+diuretikum kombináció esetén figyelhetünk meg kedvezőbb eredményeket.

Az ASCOT vizsgálat során béta-blokkoló/diuretikum alkalmazását DHP kalciumcsatorna-blokkoló/ACE-gátló együttes alkalmazásával hasonlították össze. A kiindulási paraméterekben teljesen azonos két csoport vérnyomása a vizsgálat befejezésekor alig különbözött egymástól. Az angina, a cardiovascularis halálozás, a szívelégtelenség, a stroke, a perifériás érbetegség vonatkozásban egyaránt kedvezőbb eredményeket figyeltek meg az amlodipin/perindopril kezelt körében, mint az atenolol/thiazid kombináció esetén. A STAR vizsgálatban kalciumcsatorna-blokkoló és ACE-gátló (verapamil+trandolapril) kezelést hasonlították össze ARB (losartan) és hydrochlorothiazid adással. A vizsgálat egyértelművé tette, hogy hasonló vérnyomáscsökkentő hatás mellett a nemDHP-CCB + ACEi a szénhidrát anyagcserét tekintve jobb volt, mint az ARB + DIU. Az ACCOMPLISH vizsgálatban ACE-gátló és diuretikum, valamint ACE-gátló és CCB fix kombinációs készítmények összehasonlítása történt. A több mint 10 000 beteg egyéves kezelését követően a hasonló vérnyomáscsökkentő hatás mellett a cardiovascularis halálozás, a nem halálos szívinfarctus, és stroke mellett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a koszorúér revaszkularizációs beavatkozás és a hirtelen halál is kedvezőbb volt az ACE-gátlóval és CCB-val kezelt körében (21).

Joggal kérdezhetjük, hol van az ARB és CCB fix dózisu kombinált készítmény helye a magasvérnyomás-betegség kezelésében?

ANGIOTENZINRECEPTOR-BÉNÍTÓ (ARB) ÉS KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓ (CCB) AZ ANTIHYPERTENSIV TERÁPIÁBAN

Az ARB-k az AT1 receptor gátlásával az arteriolákon vazodilatációt okoznak, melynek eredményeként csökken a teljes perifériás ellenállás, és egyben a vérnyomás is. Az értágító hatásuk mellett sem a perctérfogatot, sem a szívfrekvenciát nem befolyásolják. Az ARB-k a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejtjeiben csökkentik az aldosteron felszabadulását, melynek

következtében csökken a nátrium és a víz visszaszívódása a vesetubulusokban és a bélben. A centrális szimpatikus tónust csökkentő hatásuk mellett az endotelinfelszabadulást és számos sejtnövekedési faktor termelődését is mérséklék. Mindezen hatások akután a vérnyomás, krónikusan a balkamra-hypertrophia és érfali remodelling csökkenéséhez vezetnek.

Az ARB-k kardioprotektív hatását az OPTIMAAL, VALIANT, ONTARGET bizonyította (22). A balkamra-hypertrophia szignifikáns csökkenését igazoló LIFE vizsgálat során a losartannal kezelték körében a súlyos cardiovascularis események száma, a stroke és az összhalálozás is csökkent (23, 24). A CHARM (candesartan), az ELITE II (losartan) és a VAL-HeFT (valsartan) vizsgálatok igazolták az ARB-k kedvező hatását szívelégtelenségben (25-27). A nagy klinikai tanulmányok arra utalnak, hogy a vérnyomáscsökkentők közül az ARB-k rontják legkevésbé a glükóz anyagcserét, bizonyos esetekben a szénhidrát-tolerancia javulását is észlelték (28). A telmisartannal végzett PROTECTION vizsgálat sorozatban, mely egyebek mellett magában foglalja a TRENDY, DETAIL, VIVALDI, AMADEO vizsgálatokat, 2-es típusú diabetesben igen jó tájékoztatást adtak a kedvező anyagcserehatásokról (29, 30).

Az ARB-k antihypertensív hatásukat dózisfüggő módon fejtik ki, klinikailag biztonságosak, mellékhatás profiljuk kedvező. Az irbesartannal kapcsolatos mortalitási és morbiditási eredményeket a PRIME vizsgálat bizonyította. A vizsgálatban diabeteses nephropathiás betegekben nemcsak a a szérumkreatinin-szint megkettőződési idejének jelentős fokú mérséklését, de a kemény renalis végpontok és a cardiovascularis morbiditás relatív kockázatának csökkenését, is bizonyították (31).

2-es típusú diabetesben a társuló hypertonia miatt bevezetett losartan-kezelés (RENAAL-study) a végstádiumú veseelégtelenség kockázatának 28%-os, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának 32%-os csökkenését eredményezte (32). A LIFE vizsgálatban losartan al-

kalmazása során 25%-kal volt kevesebb a friss diabeteses aránya, mint a béta-blokkolóval kezelteknél (33). Olaszországban, Lombardiában több mint 440 ezer beteg adatát elemezték. A kezdeti monoterápia változtatását az egyes gyógyszer-csoportok szerint is értékelték. A legnagyobb a terápiahűséget az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) – ACE-gátló – CCB kezelés során észlelték (34).

Ha a hazai, illetve a nemzetközi ajánlásnak megfelelően alkalmazzuk az ARB-kezelést, akkor szívelégtelenségben, szívinfarktust követően, diabeteses nephropathiában, proteinuria/microalbuminuria esetén, balkamra-hypertrophia, pitvarfibrilláció, metabolikus szindróma esetén javasolt alkalmazásuk. Természetesen minden olyan esetben is érdemes adni, amikor ACE-gátló okozta mellékhatás, pl. köhögés teszi indokolttá adásukat. Terhességben, kétoldali arteria renalis szűkület esetén valamint hyperkalcaemiában – csakúgy, mint az ACE-gátlóknak – ellenjavallt alkalmazásuk.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az ARB-k napjainkban egyértelműen a prevenció és a célszervvédelem területén egyaránt alkalmazható, alkalmazandó készítmények. Az ARB-k szedése esetén megfigyelt legnagyobb mértékű terápiahűség a beteg-együttműködés szempontjából kiemelt jelentőségű.

KALCIUMANTAGONISTÁK A CARDIOVASCULARIS PREVENCIÓBAN

A CCB-k értágító hatásuk révén nagyobb fokú vérnyomáscsökkenést eredményeznek, ami önmagában is a CV morbiditás és mortalitás leghatékonyabb eszköze. A hosszú hatású CCB-k gátolják a simaizomsejtek proliferációját és migrációját, a monocyták adhézióját, a mátrixképződést. Javítják az endothelfunkciót, és ezzel antiatheroscleroticus hatásúak (35). A CCB-k kardio- és nefroprotektív hatását számos nemzetközi vizsgálat bizonyította (amlodipin: PRAISE, TOMHS, – diltiazem: ASIS, NORDIL, – felodipin: FAPS, HOT, STOP-2, V-Heft III, – isradipin: MIDAS, STOP 2, SWISH,

– lacidipin: ELSA, nifedipin: ASIS, ENCORE, INTACT, INSIGHT, STONE, TIBET, – nisoldipin: DEFIANT, – nitrendipin: Syst-Chine, Syst-Eur, – verapamil: APSIS, DAVIT, VHAS stb.). A hypertoniás nagy kockázatú koszorúérbetegek vizsgálata során alkalmazott tartós hatású verapamilra vagy a béta-blokkoló atenololra alapozott kezelés során a kemény végpontokban (AMI és stroke) elért eredmények hasonlósága miatt a két szer egyenértékűsége mellett foglaltak állást a vizsgálat értékelői (INVEST).

A kalciumcsatorna-blokkolók antihypertensív hatását elemző randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise során 21 611 beteg adatát értékelték. Kalciumcsatorna-blokkolók adása esetén 25%-kal kisebb volt a stroke és 19%-kal nagyobb volt a szívinfartus kockázata. ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók összehasonlításakor diabeteses hypertoniás betegek esetében az össz- és cardiovascularis mortalitás, stroke és szívelégtelenség előfordulása nem különbözött, az ACE-gátlóval kezelték körében a szívinfartus gyakorisága kisebb volt (36).

VALSARTANNAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

A valsartan igen hatékony szelektív ARB, artériás és vénás vasodilatációt, fokozott nátrium- és vízkiválasztást, csökkent aldosteronfelszabadulást és szimpatikus idegrendszeri aktivitást eredményez (37). Jól felszívódik, hatékonyságát az étkezés érdemben nem befolyásolja, csúcskoncentrációja a bevitel után 2 órával mérhető. Antihypertensív hatékonyságát, tolerálhatóságát több, placeboval kontrollált, kettős vak vizsgálatban is megerősítették. A valsartan-kezelés során nem találtak különbséget a 65 év feletti és alatti betegek, a különböző etnikumok, illetve a nemek közti hatékonyságot illetően sem. Placebokontrollált ABPM vizsgálattal igazolták, hogy mind a systolés, mind a diastolés vérnyomásértéket a 24 órás periódusban csökkenti, nem befolyásolja a diurnális vérnyomás-ingadozást, és megelőzi a reggeli gyors vérnyomás-emelkedést

(38). Szív- és vesebetegségben is hatékony szervvédelmet biztosít (39, 40).

A VALUE vizsgálatban hypertóniás, fokozott kockázatú betegekben, több mint 4 éves utánkövetés során a valsartan az amlodipinhez képest is csökkentette (23%-kal) a friss diabetes kialakulásának gyakoriságát (41). A MARVAL study a valsartan diabetesben kifejtett renoprotektív hatását bizonyította (42). Izolált systolés hypertóniában a vérnyomást (COMMODORE, Val-SYST, GLORIA-D) és a cardiovascularis morbiditást csökkentő (VALOR, VAST, VALUE) hatást ugyancsak több nagy nemzetközi vizsgálat igazolta (43). Pangásos szívelégtelenségben észlelt kedvező hatását ugyancsak nemzetközi vizsgálat támasztja alá (VAL-HeFT). Valsartan vizsgálata akut szívinfarctusban a VALIANT-study során történt. Captopril (3-szor 50 mg), valsartan (2-szer 80 mg), illetve a két szer együttes alkalmazásának eredményességét 14 703 betegben akut szívinfarctust követően értékelték. A két szer külön-külön közel azonos hatékonyságú volt a cardiovascularis halálozás, szívinfarctus, angina, revaszkularizáció és stroke tekintetében. A kombinációs kezelés kisebb systolés vérnyomást (2,2 Hgmm) eredményezett, és a szívinfarctus, valamint a stroke ismétlődésének kockázatcsökkenését okozta. Ez volt az első bizonyító erejű vizsgálat coronaria-eseményeket illetően valsartan adása mellett (44). A VALPREST-study a már korábban végzett coronarographia után alkalmazott valsartan kezelés hatékonyságát elemezte. A kemény végpont a restenosis megelőzése volt (45).

A Jikei Heart Study eredményeit (melyben 3081 idős, hypertóniás, koszorúér-betegségben, szívelégtelenségben szenvedő beteg multicentrikus, randomizált, prospektív vizsgálata történt) 2007 áprilisában közölték. A súlyos betegek valsartan- (40–160 mg) vagy egyéb kiegészítő kezelést kaptak a megfelelő célvérnyomás elérése és a CV morbiditás, valamint a mortalitás csökkentése reményében. A két csoportban hasonló elért vérnyomásértékek mellett olyan mértékű CV kockázatcsökkenés különbséget

(39%) észleltek a valsartan-csoport javára, hogy etikai okokból a tervezettnél korábban fejezték be a vizsgálatot. A valsartannal kiegészített csoportban szignifikánsan csökkent a stroke (40%), az angina (65%) és a szívelégtelenség (47%) miatt szükségesé váló kórházi kezelés aránya is (46).

Erectilis diszfunkcióban szenvedő hypertóniás férfiakban a VALED tanulmányban 3052 betegben értékelték a valsartan hatását. A vizsgálati csoportban 75,4%-os volt a szexuális diszfunkció prevalenciája, és az egyes paraméterek tekintetében (libido 20,9%, szexuális elégedettség 45,8%) kedvező változást találtak (47).

AMLODIPINNEL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

A kalciumantagonista amlodipin kardio- és nefroprotektív (PRAISE, TOMHS vizsgálatok), valamint antiatherogen (PREVENT, CAPARES vizsgálatok) hatását napjainkban evidenciák támasztják alá. Amlodipin alkalmazása során a coronariák revaszkularizációjának csökkenése (CAMELOT) (27% volt a placebohoz képest), és az anginák miatt szükségessé váló hospitalizáció szignifikáns mérséklődése (42%) volt kimutatható amellet, hogy a cardiovascularis események is szignifikánsan csökkentek (31%). Az atheromás plakk nagysága a coronariákban nagyobb mértékben csökkent amlodipin-kezelés során, mint enalapril vagy placebo adásakor (NORMALISE). Különösen kedvező hatás volt megfigyelhető, amikor amlodipin és atorvastatin együttes adása történt (CADUET). Az eddig befejezett legnagyobb betegszámot magában foglaló nemzetközi

összehasonlító, vérnyomáscsökkentő terápiát alkalmazó vizsgálat (ALLHAT) egyértelmű útmutatást ad, ha a hypertonia és a cardiovascularis kockázat kapcsolatát akarjuk megismerni. Ebben közel hasonló mértékű vérnyomáscsökkentés mellett a metabolikus (mellék)hatások, illetve a friss diabetes kialakulása az ACE-gátló, illetve amlodipinnel kezelt betegek körében ritkábban jelentkeztek, mint a tiazid diuretikum adása esetén (48).

ANGIOTENZINRECEPTOR-BÉNÍTŐ (ARB) ÉS KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓ (CCB) FIX KOMBINÁCIÓBAN TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSA (VALSARTAN + AMLODIPIN = EXFORGE®) AZ ANTIHYPERTENSIV TERÁPIÁBAN

ARB és CCB együttes adásának számos kedvező eredménye van (1. táblázat). A hazánkban forgalomban lévő ARB-k közül ez ideig csak a valsartan és az amlodipin fix-dózisú kombinációja (Exforge) került bevezetésre. Nézzük meg, hogy a valsartan, illetve az amlodipin együttes alkalmazása milyen előnyöket biztosít a betegek kezelésében.

A több mint 3000 beteg vérnyomáscsökkentése során a különböző adagban alkalmaztak valsartan-kezelést és kortól, kiegészítő kezeléstől függetlenül, amlodipinnel történt kombinációban nagyobb fokú vérnyomáscsökkentést eredményezett, mint monoterápiában. Az alkalmazott valsartan és amlodipin dózisfüggő hatékonyságát kisszámú mellékhatás mellett igazolták 2. stádiumú hypertóniás 65 év feletti és 65 évnél fiatalabb betegekben egyaránt. A kombinációs kezelésben

1. táblázat. Angiotenzinreceptor-blokkoló és kalciumcsatorna-blokkoló együttadása

Előnyök	Klinikai jelentősége
Nagyobb vérnyomáscsökkentés	nagyobb vérnyomás csökkenés, mint monoterápia esetén nagyobb hatékonyság, gyorsabb célérték-elérés, ellenreguláció semlegesítése
Jobb tolerálhatóság	kevesebb mellékhatás, nem kell dózist növelni
Nagyobb célszervédelem	szív, vese, agy- szövődmények megelőzése, kevesebb friss diabetes
Jobb együttműködés	egyszerűbb kezelés, napi egyszeri alkalmazás, kevesebb számú gyógyszer
Gazdasági haszon	kisebb közvetett és közvetlen költségek

az átlagos vérnyomáscsökkenés 5 mg amlodipin/320 mg valsartan esetén 28,5/16,5 Hgmm, 5 mg amlodipin/160 mg valsartan esetén 24,2/14,6 Hgmm, 5 mg amlodipin/80 mg valsartan alkalmazásakor 23,2/13,9 Hgmm volt. A diastolés célértéket a kombinációs kezelés során életkortól függetlenül 91%-ban elérték (49)!

Amlodipin (5–10 mg) és valsartan (160 mg), illetve lisinopril (10–20 mg) és hydrochlorothiazid (12,5 mg) kombináció vérnyomáscsökkentő hatását (n=64) hasonlították össze hypertóniás betegekben. A vizsgálat kezdetekor a minden részletben egyező csoportok kezdeti vérnyomása is megegyezett (188,4/112,5 vs. 188,6/114,2 Hgmm). A 6 hétig tartó vizsgálat során mindkét csoportban szignifikáns, jelentős mértékű vérnyomáscsökkenést (35,8/28,6 vs. 31,8/ 27,6

Hgmm) találtak, igen kisszámú jelentéktelen mellékhatás mellett (50). A vizsgálat üzenete a „non-inferioritás” volt, egy bizonyítottan nagyon hatékony vérnyomáscsökkentő kombinációval összehasonlítva.

Egy másik vizsgálatban az amlodipin-kezeléshez hozzáadott valsartan szignifikáns vérnyomáscsökkenést (22/16,8 Hgmm) a lábszárodema (6,8%), valamint a bőr alatti praetibialis nyomásmérséklődést (23,2%) eredményezett. A 6. hét végén az amlodipinnel kezelték közt 24 betegnél, míg kombináció esetén 6 betegben volt csak bokatáji oedema (51).

Az amlodipin és valsartan fix kombinációban történő alkalmazása számos IIb/III. fázisú farmakológiai vizsgálatban jelenleg is zajlik (52). Az a tény, hogy bizonyos betegcsoportok előfordulási gyakoriságának csökkenése

elsősorban valsartan-kezeléshez, mások elsősorban amlodipinhez kötöttek, azt sugallja, hogy a két szer kombinációja ideális lehetőség a teljes cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésében (53, 54).

Néhány hete egy összefoglaló közleményben a cardiovascularis kockázatcsökkentés lehetőségeiről olvashattunk. Szerző szerint a nagyszámú vérnyomáscsökkentő készítmény közül a RAS-rendszer gátlói és a hosszú hatású dihydropyridin kalciumcsatorna-blokkolók felelnek meg leginkább az elvárásoknak. Biztonságos, hatékony, jól tolerálható módon megfelelő vérnyomás kontrollal csökkentik a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, fix dózisú kombinációjuk széles körben alkalmazhatók, és a terápiahűség szempontjából is kiemelkedő jelentőségűek (55).

Irodalom

1. Farsang Cs. Hypertonia. In: A belgyógyászat alapjai (szerk: Tulassay Zs) Medicina Könyvkiadó Budapest, 2007, p589-600
2. Mancia G, et al. ESH-ESC Practice Guidelines for Management of Arterial Hypertension 2007; *J Hypertension* 2007; 25:1105-1187.
3. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Szerk: Kiss I. *Hypertonia és Nephrologia* 2008, 12: (Suppl 2): 85-154.
4. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertension* 2006; 19:1190-1196.
5. Szollár L. III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus konferencia – ajánlás az elmúlt két év új nemzetközi irányelveinek tükrében. *Metabolizmus* 2008 február; VI. évfolyam, Suppl. 7-13.
6. Zanchetti A, Chalmers J.P, Arakawa K, et al. The 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. *Blood Pressure* 1993; 2:86-100.
7. Mancia G, Failla M, Grappiolo A, et al. Present and future role of combination treatment in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31:41-44.,
8. Farsang Cs, Alföldi S, Barna I, és mtsai. A magas vérnyomás hatékony kontrollja. *Curr Hypertension Reports* 2002; 1:201-207.
9. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 1992; 267:1083-1089.
10. Weinberger MH: Influence of an angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983; 5:132-138.
11. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26:112-117.
12. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and safety of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86:1182-1187.
13. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54:1283-1289.
14. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440-1444.
15. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, European Society of Hypertension European Society of Cardiology. *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007
16. Farsang Cs. A gyógyszer-kombinációk jelentősége a hipertónia kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004; 9:715-721.
17. Kékes E. A kombinált antihypertenzív és antilipid-kezelés mint polipill a preventív stratégia egyik pillére a nagy cardiovascularis rizikójú egyéneknél. *Orvosi Hetilap* 2008; 149. 39:1827-1837.
18. Barna I. A hipertóniás betegek kezelésének új megközelítése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007; 12:639-644.
19. Barna I. A beteg-együttműködés és annak javítása. *Orvostovábbképző Szemle, Kardiológiai Különszám* 2009; XVI.évfolyam 31-38.
20. Alföldi S: Kombinált antihypertenzív kezelés. *Orvostovábbképző Szemle* 2009; XVI. évf. 5. szám 12-17.2009

21. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28.
22. Alföldi S. Hypertonia és kardiometabolikus kockázat. *Cardiovascularis prevenció és rehabilitáció* 2009; I. évf. 1. szám. 21-29.
23. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al: Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350-2356.
24. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circul* 2004; 110:1456-1462.
25. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. The CHARM-Programme Investigators. Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Failure* 1999; 5:276-282.
26. Pitt B, Pool-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-1587.
27. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *NEJM* 2001; 345:1667-1675.
28. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-208.
29. Weber M. The telmisartan PRogramme of research tO show Telmisartan End-organ proteCTION programme. *J Hypertens Suppl* 2003; 21:S37-S46.
30. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1351-1356.
31. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al – for the Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group és mtsai, *New England J Med* 2001; 345: 870-878.
32. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al – for the RENAAL study investigators: Effects of losartan on renal cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, *New England J Med* 2001; 345:861-869.
33. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
34. Corrao, Zambon, Parodi, et al. Cumulative Incidence of Discontinuation of Initial Antihypertensive Monotherapy over 1 Year (Lombardia Data-base; n = 445,356) *J Hypertens* 2008; 26:819-824.
35. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *AJH* 2002; 15:S85-93.
36. Opie LH, Schall R. Evidence-Based Evaluation of Calcium Channel Blockers for Hypertension. Equality of Mortality and Cardiovascular Risk Relative to Conventional Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:315-322.
37. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefit of angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertension* 2005; 18:720-730.
38. Neutel J, Weber M, Pool J et al: Valsartan: a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Ther* 1997; 19:447-458.
39. Cohn J N, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
40. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106:672-678.
41. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-2031.
42. Viberti G, Wheeldon NM for the Microalbuminuria reduction with Valsartan (MARVAL Study investigators: Microalbuminuria reduction with Valsartan in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2002; 106:672-678.
43. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimen based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-31.
44. McMurray J, Solomon S, Pieper K, et al. The Effect of Valsartan, Captopril, or both on Atherosclerotic Events After Myocardial Infarction. An analysis of the Valsartan in acute myocardial Infarction (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:726-733.
45. Peters S, Götting B, Trümmel M, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the Val-PREST trial. *J Invas Cardiol* 2001; 13:93-97.
46. Mochizuki S, Dahlöf B Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369:1431-1439.
47. Düsing R. Effect of the angiotensin II. antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure* 2003; 12:29-34.
48. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Research Group: Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
49. Smith TR, Philipp T, Vaisse B, Bakris GL. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients; subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertension* 2007; 9:355-364.
50. Poldermans D, Glazer R, Karagiannis S, et al. Tolerability and blood pressure lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29:279-288.
51. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2007; 1-5.
52. Kjeldsen SE, Aksnes TA, de la Sierra A, Ruilope LM. Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II. receptor blockers combination for hypertension. *Therapy* 2007; 4:31-40.
53. Préda I. A kalciumcsatorna-gátló amlodipin és angiotenzin-II-receptor-blokkoló valsartan kombináció a hipertónia kezelésében. *Cardiol Hung* 2007; 37:72-77.
54. Barna I. A hypertóniás betegek kezelésének újabb lehetősége amlodipin és valsartan fix-dózisú kombinációjával. *Praxis* 2007; 16 (9):1-6.
55. Dahlöf B. Management of cardiovascular risk with RAS inhibitor/CCB combination therapy *J. Hum Hypertens* 2009; 23:77-85.

Egészséges fiatalok perifériás és centrális vérnyomása

Peripheral and central blood pressure of healthy youth

Komonyi Éva¹, Lengyel Szabolcs¹, Juhász Mária¹, Katona Éva¹, Zatik János², Paragh György¹, Fülesdi Béla³, Páll Dénes¹

¹ Debreceni Egyetem OEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

² Debreceni Egyetem OEC, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

³ Debreceni Egyetem OEC, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):127-133.

ÖSSZEFOGLALÁS A centrális vérnyomás klinikai jelentősége az utóbbi években fokozatosan nő, mivel több vizsgálat is bizonyította, hogy szorosabb összefüggést mutat a cardiovascularis végpontokkal, mint a perifériás vérnyomás.

Célkitűzés: Egészséges önkéntes fiatalokon, a perifériás és a neminvaszív úton mért centrális vérnyomást, valamint ezek kapcsolatát vizsgáltuk, különös tekintettel a napszaki ingadozásra (8 óra, 12 óra és 17 óra) és a nemek szerinti különbségre.

Módszerek: A méréseket neminvaszív módon, SphygmoCor (AtCor Medical, Ausztrália) készülékkel végeztük.

Eredmények: A vizsgálatba 52 fiatalot (23 férfi és 29 nő) vontunk be. A perifériás és a centrális systolés, illetve diastolés vérnyomásérték nem mutatott napszaki ingadozást sem férfiak, sem nők esetén. A férfiak valamennyi vérnyomásértéke meghaladta a nőkéét ($p < 0,001$). A perifériás systolés nyomás mindhárom időpontban meghaladta a neminvaszív módon mért centrális systolés nyomást ($p < 0,001$). Férfiak esetén a különbség $14,3 \pm 3,7$ Hgmm; $17,4 \pm 3,6$ Hgmm, illetve $17,8 \pm 3,1$ Hgmm ($p < 0,001$), míg nőknél a systolés vérnyomás amplifikációja $11,5 \pm 3,4$ Hgmm; $12,7 \pm 3,7$ Hgmm, illetve $12,9 \pm 3,5$ Hgmm volt ($p < 0,001$). A diastolés vérnyomás vonatkozásában ilyen eltérést nem észleltünk. A perifériás és a centrális pulzusnyomások hányadosa a nap folyamán, mindkét nem esetén szignifikáns mértékben nőtt (férfi: $p < 0,001$; nők: $p = 0,003$).

Következtetések: Valamennyi életkorban, de különösen fiatalok esetén fontosnak tartjuk a centrális vérnyomás neminvaszív módon történő meghatározását, mivel az arteria brachialis felett észlelt perifériás vérnyomás nem reprezentálja egyértelműen a valódi centrális nyomásviszonyokat.

Kulcsszavak: perifériás vérnyomás, centrális vérnyomás, pulzusnyomás-amplifikáció, nyomáshullám-visszaverődés, érfali merevség

SUMMARY The clinical importance of central blood pressure (BP) has been gradually increasing in recent years, since several studies support that central blood pressure more closely correlates with cardiovascular end-points than peripheral BP does.

Objectives: We measured the peripheral and the noninvasively determined central BPs of healthy, young volunteers, furthermore we examined the correlation of these two parameters with special regard to diurnal variation (8 AM, 12 PM, 5 PM) and gender difference.

Methods: The measurements were carried out noninvasively using the SphygmoCor (AtCor Medical, Australia) device.

Results: 52 young subjects (23 males and 29 females) were included in the study. The peripheral and central systolic and diastolic BP values did not show any significant diurnal variation either for males, or females. All blood pressure values of the males were higher than that of females ($p < 0,001$). The peripheral systolic blood pressure were higher than the noninvasively measured central systolic pressure during all three times of measurement ($p < 0,001$). The differences for males were $14,3 \pm 3,7$ mmHg; $17,4 \pm 3,6$ mmHg, and $17,8 \pm 3,1$ mmHg ($p < 0,001$), while the amplification of systolic BP for

Levelezési cím:

Dr. Páll Dénes
Debreceni Egyetem OEC,
I. sz. Belgyógyászati Klinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: pall@belklinika.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszerek

A vizsgálat résztvevői
Laboratóriumi vizsgálatok
Perifériás vérnyomásmérés
A centrális vérnyomás meghatározása
A mérések kivitelezése
Statisztikai módszerek

Eredmények
Megbeszélés
Következtetés

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatához használt SphygmoCor készülék beszerzését a Magyar Hypertonia Társaság tudományos pályázata támogatta.

females were $11,5 \pm 3,4$ mmHg; $12,7 \pm 3,7$ mmHg, and $12,9 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,001$), respectively. In case of the diastolic BP we did not find such a similar difference. The pulse pressure (PP) ratio (peripheral PP/ central PP) was significantly increasing for both genders during the day (males: $p < 0,001$; females: $p = 0,003$).

Conclusion: We suppose that it is important to determine central blood pressure by non-invasive measurement, especially in young individuals, since the peripheral blood pressure measured at the brachial artery does not reliably represent the actual central pressure conditions.

Key words: peripheral blood pressure, central (aortic) blood pressure, pulse pressure amplification, pulse wave reflection, arterial stiffness

BEVEZETÉS

A magasvérnyomás-betegség igen jelentős népegészségügyi probléma, hiszen a felnőtt lakosság közel 40%-a érintett (1). Tartósan emelkedett vérnyomásérték célszerv-károsodások kialakulásához vezet, növekszik a cardiovascularis morbiditás és mortalitás (2). A normális és a kóros vérnyomás közötti határérték életkortól független. Mivel a vérnyomás az életkorral párhuzamosan emelkedik, ezért idősebb korban nagyobb a hipertonia prevalenciája (3). Bizonyított, hogy fiatalokban is gyakori: serdülőkorban a hazai epidemiológiai vizsgálat 2,53%-os prevalenciát észlelt (4), míg nemzetközi tanulmányok fiatal felnőtt korban közel 10%-os gyakoriságot tapasztaltak (3). Az utóbbi években az elhízás szinte járványszerű terjedésének köszönhetően tovább emelkedik a fiatalkori hipertonia gyakorisága, hiszen bizonyított a szoros összefüggés a testsúlytöbblet és a vérnyomás között (5).

A hipertonia diagnózisának precíz felállítása rendkívül fontos, hiszen ez teremti meg az alapját a nem gyógyszeres, illetve későbbiekben a gyógyszeres kezelés indításának. A kérdés fiatalokban különösen nagy jelentőséggel bír: amennyiben tévesen állítják fel a hipertonia diagnózisát, akkor ez évtizedeken keresztül szükségtelen gyógyszeres kezelést jelent. Másrészt, ha nem történik a betegség időben történő felismerése, akkor a késlekedő terápia miatt elmarad a célszerv-károsodások kialakulásának a befolyásolása, gátlása.

A diagnózis felállítása több, különböző időpontban ismételt perifériás vérnyomásméréssel lehetséges. A rendelési mérések szükségessége mellett az utóbbi évtizedben az otthoni ön-
 nyomásmérés jelentősége is egyértelműen megnőtt. Fontos információkat nyerhetünk 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás segítségével, különösen a vérnyomás változásai, illetve az éjszakai értékek vonatkozásában.

Az utóbbi időben egyre több olyan adat látott napvilágot, melyek – különösen fiatal személyeknél – a centrális vérnyomás neminvaszív mérésének fontosságát hangsúlyozzák a hipertonia diagnosztikája során (6, 7). A centrális systolés és pulzusnyomás szorosabb összefüggést mutat a cardiovascularis végpontokkal, mint az arteria brachialis felett észlelt perifériás vérnyomás (8). Másrészt ismert, hogy fiataloknál a perifériás systolés vérnyomás felülbecsüli a centrális vérnyomás ezen értékét (9-11).

Ezt figyelembe véve jelen vizsgálatunkban egészséges fiatalok perifériás és centrális vérnyomásának a tanulmányozása volt a célunk. Az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. Észlelhető-e napszaki vagy nemek közötti különbség a perifériás és a centrális vérnyomás vonatkozásában?
2. Különböznek-e a perifériás és a centrális vérnyomásértékek?
3. A perifériás és a centrális nyomás különbsége, illetve hányadosa mutat-e napszaki vagy nemek szerinti különbséget?

MÓDSZEREK

A VIZSGÁLAT RÉSZTVEVŐI

A vizsgálatba önkéntes jelentkezés alapján egészséges, normotoniás orvostanhallgatókat vontunk be. A kizáró tényezők között szerepelt a cukorbetegség, a hypercholesterinaemia, a dohányzás, az esetleges szív- és ér-

rendszeri megbetegedés, valamint a rendszeres gyógyszeresedés (beleértve a különböző vitaminokat és táplálék-kiegészítőket is).

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

Minden önkéntesnél éhgyomorral, reggel 8 órakor vacutainer technikával vérvétel történt.

PERIFÉRIÁS VÉRNYOMÁSMÉRÉS

A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően: tíz perc nyugalmat követően, ülő testhelyzetben, a bal felkaron 5-5 perc különbséggel, 3 alkalommal történt mérés, melyek számtani átlagát tekintettük az aktuális perifériás vérnyomásnak. A méréseket validált, oszcillometriás elven működő Microlife (Microlife BP A 100) automata, digitális vérnyomásmérővel végeztük (12).

A CENTRÁLIS VÉRNYOMÁS MEGHATÁROZÁSA

Az applanációs tonometria elvére épülő, validált, SphygmoCor készülékkel végeztük a méréseket (SphygmoCor AtCor Medical, Sydney, Australia Version 8.0) (13, 14, 15). A bal arteria radialisra helyezett nagyérzékenységgű, Millar transzducert tartalmazó mikromanométer segítségével (SPT-301, Millar Instruments) rögzítettük a perifériás pulzusnyomás görbét. A perifériás és a centrális pulzusnyomás görbék eltérőek. A periférián, az arteria radialis felett felvett pulzusnyomás-görbéből a centrálisra egy validált transzformációs egyenlet segítségével lehet következtetni (14, 16). Erre részben azért van szükség, mert az arteria radialis muscularis típusú artériáinak szövettani szerkezete különbözik az elasztikus típusú aortától. Másrészt a perifériás ereken a visszaverődési pontok közelebb vannak, mint a centrális ereken, ezért a visszavert hullámok eltérően viselkednek, korábban visszaverődnek (15). A jelenséget, hogy a perifériás pulzusnyomás-hullám amplitúdója meghaladja a centrális, „pulzusnyomás-amplifikációnak” nevezik (9, 10, 15).

A MÉRÉSEK KIVITELEZÉSE

Valamennyi fiatalnál egy adott nap 3 különböző időpontjában (8 óra, 12 óra és 17 óra) végeztünk méréseket. Az önkéntesek a vizsgálatot megelőző tíz órában, illetve a vizsgálat napján nem fogyasztottak alkoholt, továbbá nem dohányoztak és a mérés napján kerültek a koffeintartalmú italok, valamint a magas zsírtartalmú ételek fogyasztását. Továbbá megkértük a vizsgálatban szereplő önkénteseket, hogy a vizsgálat napján ne végezzenek megérőltető testmozgást. A centrális vérnyomás meghatározását minden esetben ülő testhelyzetben, 10 perc pihenést követően végeztük el, továbbá a három különböző mérési időpont során a vizsgálatokat ugyanaz a vizsgáló személy végezte (K.E.) egy csendes, hőmérséklet-kontrollált (22 ± 1 °C) helyiségben.

A méréseket 85% feletti operátor index esetén tekintettük értékelhetőnek, tehát csak igen jó minőségű nyomás-görbéket használtunk fel a pulzusnyomás-görbe analízise során.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A leíró statisztikai módszerek közül a minta jellemzésére az átlag- és a szórást értékeket használtuk. Tekintettel arra, hogy a minta normális eloszlású volt, összehasonlítás céljából kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A vérnyomás, a pulzusszám napszaki változásainak a vizsgálatára ismételt mérésű varianciaanalízist használtunk. Az előre megállapított szignifikanciaszintet 5%-ban ($p < 0,05$) határoztuk meg.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatban 52 egészséges, önkéntes orvostanhallgató (23 férfi és 29 nő) vett részt. A fiatalok jellemzőit nemek szerinti bontásban az 1. táblázatban tüntettük fel. A férfiak testtömege és testtömeg indexe (BMI) meghaladta a lányokét ($p < 0,001$). Az általunk vizsgált további cardiovascularis rizikófaktorkor (vércukor, összkoleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid, húgysav, C-reaktív fehérje) mindkét nem esetén normális tartományban voltak, és a férfiak, illetve a nők fenti paraméterei nem különböztek egymástól.

1. táblázat. A vizsgált fiatalok jellemzői

	Férfiak	Nők	P
Esetszám	23	29	
Életkor	24,4 \pm 2,5	23,0 \pm 1,4	0,01
Testmagasság (cm)	181,1 \pm 5,8	166,3 \pm 5,3	<0,001
Testtömeg (kg)	79,3 \pm 12,1	56,8 \pm 10,1	<0,001
BMI (kg/m ²)	24,0 \pm 2,9	20,6 \pm 3,6	<0,001
Vércukor (mmol/l)	4,8 \pm 0,6	4,6 \pm 0,5	NS
Összkoleszterin (mmol/l)	4,6 \pm 1,1	4,8 \pm 0,7	NS
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,7 \pm 0,9	2,5 \pm 0,6	NS
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,4 \pm 0,3	1,8 \pm 0,3	<0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,2 \pm 0,6	1,1 \pm 0,5	NS
Húgysav (μ mol/l)	351,6 \pm 54,3	257,1 \pm 44,5	<0,001
CRP (mg/l)	2,3 \pm 2,1	3,5 \pm 1,3	NS

A férfiak perifériás systolés vérnyomása a három különböző vizsgálati időpontban (8, 12 és 17 óra) megegyezett. A centrális systolés vérnyomás sem mutatott napszaki ingadozást. A férfiak perifériás systolés vérnyomásértéke valamennyi napszakban jelentősen meghaladta a centrális systolés nyomás értékét ($p < 0,001$) (1. ábra). A férfiak diastolés vérnyomása hasonló volt mind a perifériás (8 óra: 79,6 \pm 6,2 Hgmm; 12 óra: 78,4 \pm 7,4 Hgmm; 17 óra: 79,6 \pm 6,3 Hgmm; $p=0,57$), mind a centrális (8 óra: 80,8 \pm 6,2 Hgmm; 12 óra: 79,6 \pm 7,5 Hgmm; 17 óra: 81,0 \pm 6,5 Hgmm; $p=0,49$) mérés esetén.

A három vizsgálati időpontban a nők systolés vérnyomása sem a perifériás, sem a centrális érték vonatkozásában nem különbözött. Valamennyi esetben a perifériás systolés vérnyomás meghaladta a centrális értéket ($p < 0,001$), így – a férfiakhoz hasonlóan – a perifériás systolés vérnyomás amplifikációját észleltük, vagyis az arteria brachialis felett mért perifériás nyomás értéke meghaladta a neminvaszív úton megállapított centrális nyomást (2. ábra). A diastolés vérnyomás nem különbözött a nap folyamán sem a perifériás (8 óra: 72,6 \pm 7,0 Hgmm; 12 óra: 70,6 \pm 6,9 Hgmm; 17 óra: 72,1 \pm 6,8 Hgmm; $p=0,18$), sem a centrális értékek (8 óra: 73,9 \pm 7,2 Hgmm; 12 óra: 72,0 \pm 6,9 Hgmm; 17 óra: 73,2 \pm 6,9 Hgmm; $p=0,06$) vonatkozásában. Az azonos időpontokban észlelt perifériás és centrális dias-

tolés vérnyomásértékek nem különböztek statisztikailag számottevően.

Valamennyi mérési időpontban a férfiak perifériás és centrális vérnyomása, mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás érték esetén szignifikánsan meghaladta a nők hasonló eredményeit ($p < 0,001$). A pulzusszám hasonló volt a két nemben, illetve a nap folyamán sem észleltünk számottevő eltérést (férfiak: 8 óra: 73,0 \pm 11,8/min; 12 óra: 76,6 \pm 12,6/min; 17 óra: 77,4 \pm 12,7/min; $p=0,06$, illetve nők: 8 óra: 75,3 \pm 11,8/min; 12 óra: 76,6 \pm 13,1/min; 17 óra: 75,9 \pm 10,9/min; $p=0,78$).

A systolés vérnyomásérték perifériás amplifikációját észlelve tanulmányoztuk a növekedés mértékének napszaki változását. Férfiak esetén a perifériás és centrális systolés vérnyomás különbsége 8 óraker 14,3 \pm 3,7 Hgmm; 12 óraker 17,4 \pm 3,6 Hgmm, míg 17 óraker 17,8 \pm 3,1 Hgmm volt, mely ismételt mérésű variancia-analízis alapján egyértelmű különbséget mutat ($p < 0,001$). Nőknél is számottevő systolés vérnyomás amplifikációt észleltünk, mely különbség mértéke változott a nap folyamán (8 óraker 11,5 \pm 3,4 Hgmm; 12 óraker 12,7 \pm 3,7 Hgmm, míg 17 óraker 12,9 \pm 3,5 Hgmm; $p < 0,05$) (3. ábra).

A perifériás és a centrális pulzusnyomás hányadosa férfiak esetén a különböző mérési időpontokban számottevő különbséget mutatott (8 óra: 1,54 \pm 0,14; 12 óra: 1,67 \pm 0,14; 17 óra: 1,69 \pm 0,13; $p < 0,001$). A nők

esetén szintén szignifikáns napszaki változást észleltünk (8 óra: $1,48 \pm 0,15$; 12 óra: $1,57 \pm 0,18$; 17 óra: $1,61 \pm 0,14$; $p=0,003$) (4. ábra).

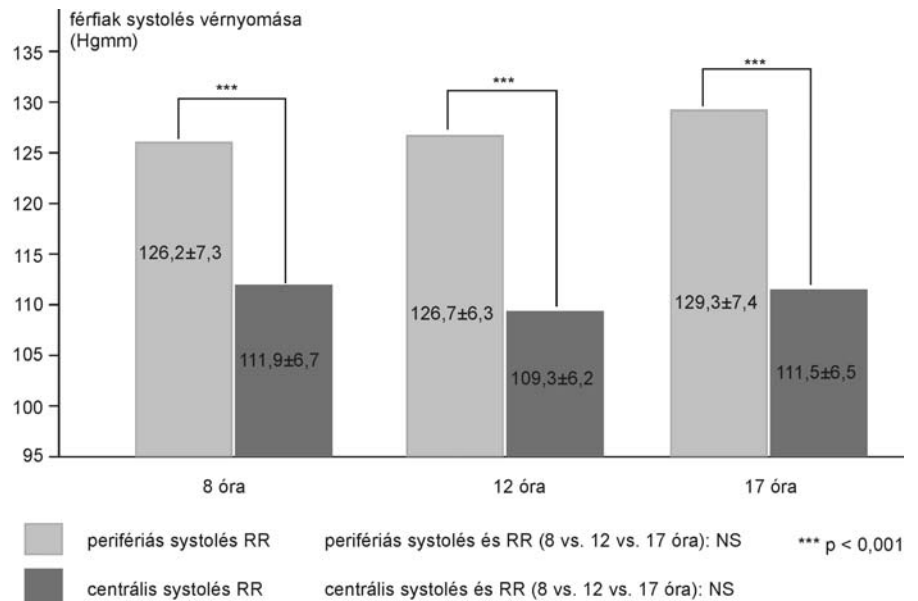
MEGBESZÉLÉS

A centrális vérnyomás jelentősége az utóbbi években fokozatosan nő. A közelmúltban több vizsgálat is megerősítette, hogy a centrális vérnyomás jobban reprezentálja a koszorúserekre és az agyi artériákra ténylegesen kifejtett terhelést, illetve szorosabb kapcsolatot mutat a célszerv-károsodások és a szív-és érrendszeri megbetegedések gyakoriságával, mint a perifériás vérnyomás (10). A centrális nyomásviszonyok pontos mérése invazív úton, direkt katéterezéssel lehetséges. A mindennapi gyakorlatban meghatározásához egyszerű, könnyen kivitelezhető, nem-invaszív lehetőség kínálkozik: az arteria radialison felvett pulzushullámból – egy validált, transzformációs egyenlet segítségével – a centrális nyomás pulzushulláma meghatározható, melyből a perifériás vérnyomás ismeretében a centrális vérnyomás kiszámolható (17, 18). Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az arteria brachialisra mért nyomás különösen fiatalok esetén felülbecsüli a neminvaszív módon meghatározott centrális systolés és pulzusnyomás értékét (9, 11).

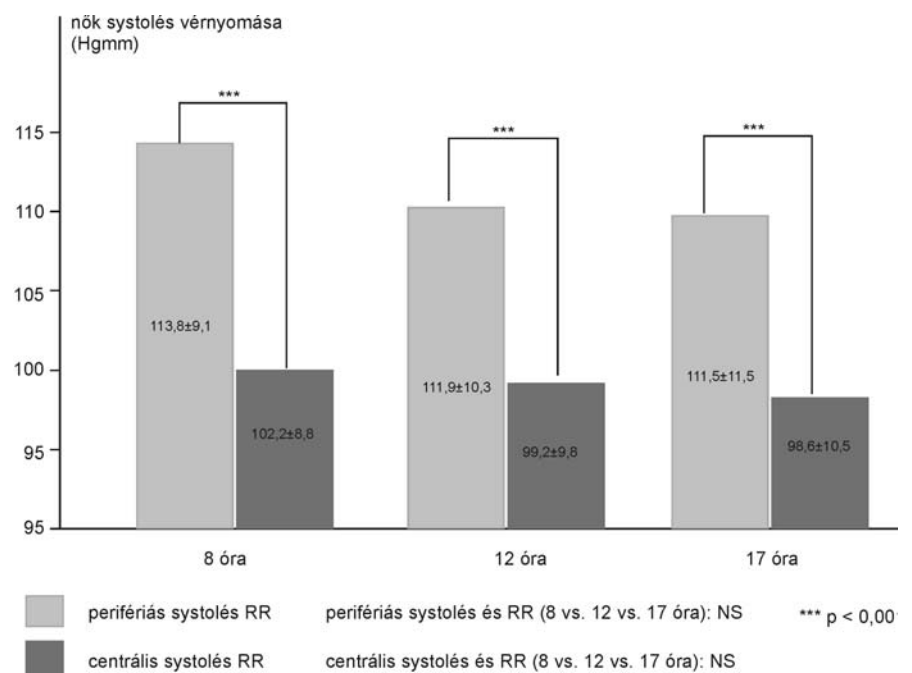
Vizsgálatunkban a periférián mért tenziót, a neminvaszív úton meghatározott centrális vérnyomást, tovább ezek kapcsolatát vizsgáltuk egészséges önkéntesek esetén. Tanulmányoztuk, hogy fenti paraméterek mutatnak-e napszaki ingadozást és nemek szerinti különbséget.

Egészséges fiataloknál – az általunk vizsgálat időpontokban (8, 12 és 17 óra) – sem a perifériás, sem a centrális vérnyomásérték nem mutatott napszaki ingadozást sem férfiak, sem nők esetén. Hazai és nemzetközi adatokkal összhangban, mind a perifériás, mind a centrális systolés és diastolés vérnyomás is jelentős nemek közötti különbséget mutatott (19-21). Valamennyi vérnyomásérték esetén a férfiaknál észleltünk magasabb értéket.

Az arteria brachialis felett mért perifériás systolés nyomás mindhárom mérési időpontban jelentősen megha-



1. ábra. Egészséges fiatal férfiak perifériás és centrális systolés vérnyomása

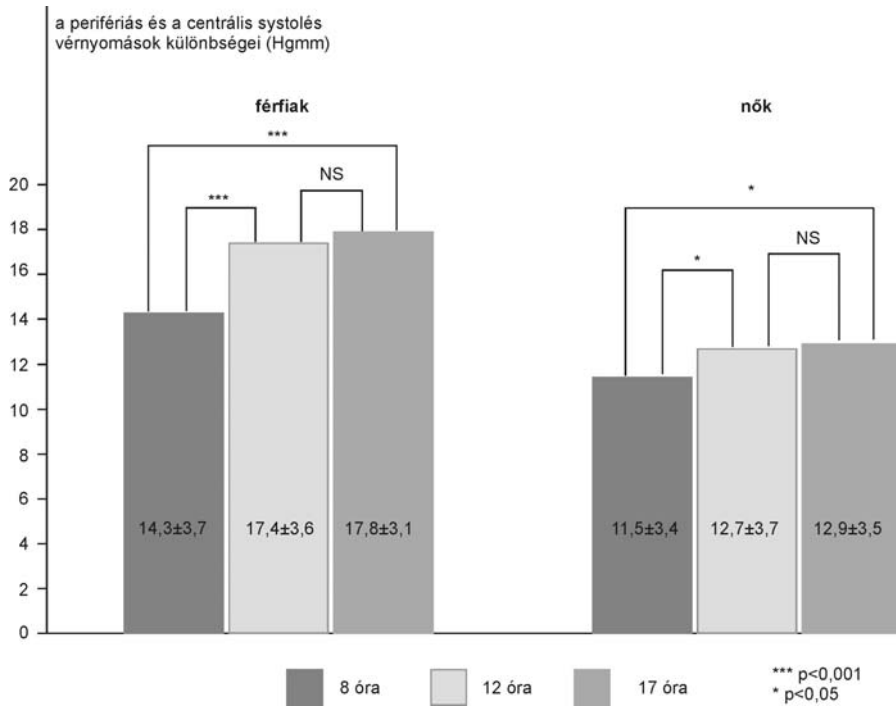


2. ábra. Egészséges fiatal nők perifériás és centrális systolés vérnyomása

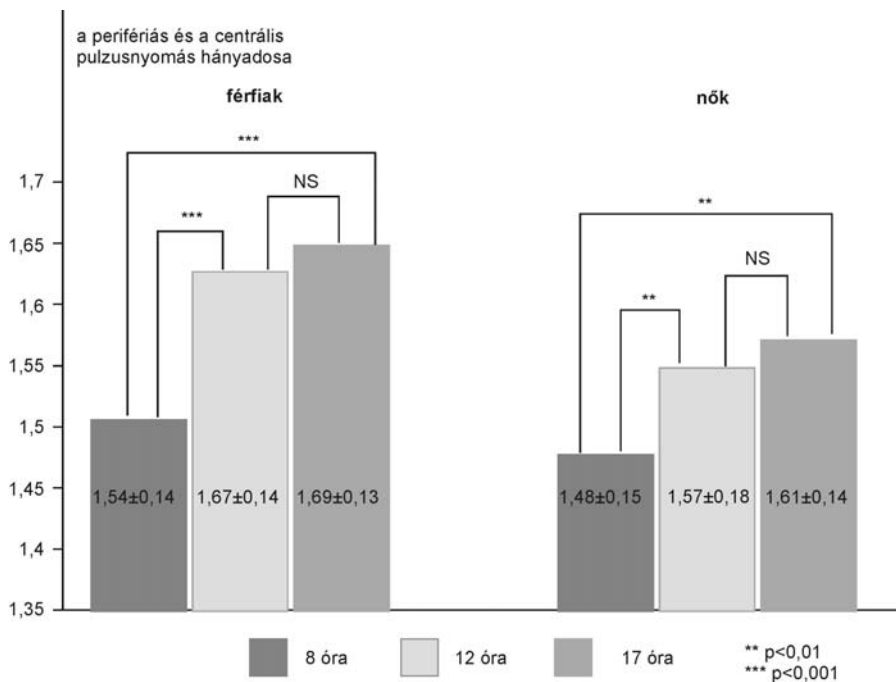
latta a neminvaszív módon megállapított centrális systolés értéket. Irodalmi adatok alapján a pulzusnyomás egészséges fiatalokban a periféria felé 10-15 Hgmm-rel, ritkán akár több mint 20 Hgmm-rel is növekedhet (9, 21). Az általunk vizsgált férfiak esetén a perifériás systolés vérnyomás átlagosan 14-18 Hgmm-rel becsülte felül a centrális systolés nyomást, míg a nők ese-

tében ez a különbség 12-13 Hgmm volt. A diastolés vérnyomás vonatkozásában ilyen eltérést nem észleltünk. Megfigyelésünk összhangban van a nemzetközi adatokkal, mely szerint a perifériás és a centrális diastolés vérnyomás között csak csekély különbség tapasztalható (9-11).

A perifériás és a centrális vérnyomás között észlelt különbség a pulzusnyo-



3. ábra. A perifériás és a centrális systolés vérnyomások különbségei, a systolés nyomás amplifikációja. Ismételt mérések varianciaanalízis alapján a systolés nyomás amplifikációja függ a mérési időponttól (férfiak: $p < 0,001$; nők: $p < 0,05$).



4. ábra. A perifériás és a centrális pulzusnyomás hányadosa. Ismételt mérések varianciaanalízis alapján a perifériás és centrális pulzusnyomás hányadosa függ a mérési időponttól (férfiak: $p < 0,001$; nők: $p = 0,003$).

más-hullám amplifikációjaként ismert (9, 10). Az amplifikáció oka egyrészt a periféria felé csökkenő érfali tágulékonyosság, mely a centrális és a perifériás erek eltérő szövettani szerkezete miatt

jön létre. Másrészt fiataloknál a hullámok – az egészséges érszerkezetnek köszönhetően – lassabban verődnek vissza (22). Az amplifikáció mértéke az érfal merevebbé válásával, az élet-

kor növekedésével csökken. A jelenség – a korábbi megállapításokkal ellentétben (19) – a nemrégiben megjelent mértékadó ACCT II. (The Anglo-Cardiff Collaborative Trial) tanulmány szerint (23) idős korban sem hanyagolható el. A 80 év feletti betegeknél is különbséget észleltek a perifériás és a neminvaszív úton meghatározott centrális systolés nyomás között (férfiak: 11 ± 5 Hgmm, nők: 8 ± 3 Hgmm). Megállapítható, hogy bármely életkorban, mindkét nem esetén számottevő eltérés tapasztalható az artéria brachialison mért systolés és a valódi centrális nyomásértékek között. Az eltérés fiatalokban – a kifejezett amplifikáció miatt – nagyobb mértékű.

Tekintettel a mérési eredményekben a perifériás és a centrális systolés vérnyomás között észlelt eltérésekre, tanulmányoztuk a különbségek napszaki változását is. Mind férfiak, mind nők esetén, a nap folyamán a systolés vérnyomásérték növekvő perifériás amplifikációját észleltük. Hasonló jellegű változást észleltünk mindkét nemben a pulzusnyomás-hányados (perifériás PP/ centrális PP) vonatkozásában is.

A pulzusnyomás-hullám amplifikációját számos tényező befolyásolja, de alapvetően az érfali tágulékonyosság és a hullám visszaverődés sebessége határozza meg (24-26). Ezen tényezőkre a szívfrekvencia- és a vérnyomás-változás, illetve a testhelyzet, továbbá a testmozgás is hatással van (27-30). A fizikai aktivitás hatásának minimalizálása érdekében az önkéntesek nem végeztek megerőltető testmozgást a vizsgálatot megelőzően, illetve a méréseket ülő testhelyzetben, 10 perc pihenést követően végeztük. Vizsgálatunk során – az amplifikációt befolyásoló tényezők közül – sem a szívfrekvencia, sem a perifériás és a centrális vérnyomásérték nem mutatott napszaki ingadozást. A fentiek alapján valószínűsíthető, hogy az amplifikáció mértékének napszaki ingadozásáért elsősorban a változó érfali tágulékonyosság, illetve a hullám visszaverődés sebességében bekövetkező változás szolgálhat magyarázatot.

Nemek közötti eltérést nemcsak a perifériás és a centrális vérnyomásértékek vonatkozásában észleltünk, ha-

nem a systolés és pulzusnyomás amplifikáció mértéke is különbözött. Mindhárom mérési időpontban a férfiaknál észlelt perifériás nyomásnövekedés mértéke meghaladta a nőkéét, és a pulzusnyomás-hányados (perifériás PP/centrális PP) is magasabb volt férfiak esetén. Nagy esetszámú nemzetközi vizsgálatok is hasonló nemek közötti különbségről számoltak be. Általában a férfiak pulzusnyomás-hányadosa magasabbnak bizonyult a nők hasonló értékeinél (20, 29). Az eltérés magyarázatául – legalábbis részben – a nők alacsonyabb átlagos testmagassága szolgálhat: kisebb testmagasság esetén az amplifikáció mértéke is kisebb. A különbséget részben magyarázhatja a két nem különböző átlagos pulzusvolumene, illetve a pulzushullám eltérő visszaverődése is. Továbbá nem hagyható figyelmen kívül a férfiak magasabb perifériás vérnyomása sem (31).

A napszaki eltérés pontos mechanizmusának felderítésére, az érfali tágulékonyág napszaki ingadozásának bizonyítása, illetve az amplifikációban betöltött szerepe további, nagyobb esetszámú vizsgálatot igényel.

KÖVETKEZTETÉS

Megfigyeléseink tovább erősítik a – neminvaszív módszerrel könnyen meghatározható – centrális vérnyomás klinikai jelentőségét, hiszen az arteria brachialis felett észlelt perifériás vérnyomás, különösen fiatalok esetén, nem reprezentálja pontosan a valódi centrális nyomásviszonyokat.

A magasvérnyomás-betegség diagnózisa önmagában a rendelői perifériás vérnyomásértékek alapján számos alkalommal nem kellően megalapozott. A diagnózis precíz felállításához a további vizsgálatmódszerek (ABPM, otthoni önvérnyomásmérés) hasznos

segítséget jelentenek. A centrális vérnyomás meghatározása és a klinikai gyakorlatban szélesebb körben történő alkalmazása további információkat szolgáltathat.

A vérnyomás körütekintő vizsgálata, különböző mérési technikákkal történő megközelítése a hipertonia pontos diagnózisának és a szív- és érrendszeri rizikó korrekt becslésének a valószínűségét növeli, mely lehetőséget teremt a valóban terápiára szorulóknak adekvát kiválasztására.

A centrális vérnyomás klinikai gyakorlatban történő, szélesebb körű alkalmazásának megerősítéséhez további nagy esetszámú, kontrollált, prospektív vizsgálatok szükségesek. A centrális vérnyomás referencia értékeinek megalkotása – a nemek és a napszaki ingadozás figyelembevételével – szintén nélkülözhetetlen.

Irodalom

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363-239.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961; 55:33-50.
3. Geronimus AT, Bound J, Keene D, et al. Black-white differences in age trajectories of hypertension prevalence among adult women and men, 1999-2002. *Ethn Dis* 2007; 17:40-8.
4. Páll D, Katona E, Paragh G és mtsai. A 15-18 éves serdülők epidemiológiai adatai és a hipertonia prevalenciája Debrecenben. *Debrecen Hypertension Study. Orv Hetil* 2005; 146:127-32.
5. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, et al. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2006. *Am J Hypertens* 2009; 22:59-67.
6. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5:141-5.
7. Hulsen HT, Nijdam ME, Bos WJ, et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006; 24:1027-32.
8. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2432-2439.
9. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, et al. Central blood pressure: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25:265-272.
10. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive Therapy: A consensus document. *Hypertension* 2007; 50:154-160.
11. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50:1-7.
12. Stergiou GS, Giovas PP, Neofytou MS, et al. Validation of the Microlife BP A 100 Plus device for self-home blood pressure measurement according to the International Protocol Blood Press Monit 2006; 11:157-160.
13. Karamanoglu M, Gallagher DE, Avolio AP, et al. Pressure wave propagation in a multibranch model of the human upper limb. *Am J Physiol* 1995; 269:H1363-H1369.
14. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932-937.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21):2588-605.
16. Chen CH, Nevo E, Fetis B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827-1836.
17. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, et al. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993; 14:160-167.
18. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652-1659.
19. Páll D, Katona É, Fülesdi B és mtsai. Debrecen középiskolás fiataljainak vérnyomásértékei. A "Debrecen Hypertension Study" lebonyolításának menete, kezdeti eredmények. *Hypertonia és Nephrológia* 2001; 5:(4-5)237-243.

20. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38:1461-1466.
 21. McEniery CM, Yasmin, McDonell B, és mtsai. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; 51:1476-1482.
 22. Tislér A, Fekete Cs, Taha el HO és mtsai. Az érfali tágulékenység mérésének gyakorlata és klinikai jelentősége. *Hypertonia és Nephrológia* 2005; 9(3-4):157-164.
 23. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49:1242-1247.
 24. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72:1257-1269.
 25. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's. *Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998.
 26. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000; 525:263-270.
 27. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001; 530:541-550.
 28. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955; 3:623-632.
 29. Rowell LB, Brengelmann GL, Blackmon JR, et al. Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man. *Circulation* 1968; 37: 954-964.
 30. Krzesinski JM, Saint-Remy A. Spurious systolic hypertension in youth: what does it really mean in clinical practice? *J Hypertens* 2006; 24(6):999-1001.
 31. McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1753-1760.
-

A Hypertonia és Nephrologia folyóirat története. II. Kortörténeti háttér

*History of the Hungarian Journal of Hypertension and Nephrology II.
Contemporary historical background*

Radó János

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):134-135.

A Lap első megjelenése 1997-ben régen várt esemény volt. A Lap alapítása sokat késett, mint ahogy történelmi (bár ma még nyugodtan mondhatjuk azt, hogy politikai) okai voltak annak is, hogy a MANET megalapítására is csak jóval a szakma létrejötte után, 1977-ben került sor. Az MHT is csak sok közbeeső lépcsőfok után önállósodott. Akik akkor éltek, elmondhatják, hogy a levegőben érezhető feszültség volt, ha a nefrológia neve szóba került, a korabeli rendszer nem szívelte ezt a tudományt, ezt a szakmát. Azok a rendszerbiztonsági szempontból kivételezettek, akik mégis megtanulhatták, az Egyesült Államokbeli vagy izraeli, esetleg franciaországi, illetve angliai hosszú tanulmányutakon tették ezt. A történészekre tartozik majd annak felderítése, hogy milyen ideológiai és/vagy személyi okok vezették a korabeli „puha diktatúrát”, hogy tudományokat kirekesztettek. Ez tulajdonképpen örökség volt az ugyanazon rendszert képviselő „kemény” diktatúra idejéből, amikor is egyes tudományágak (informatika-kibernetika, endokrinológia, bizonyos genetika és pszichoanalízis) a kimondhatatlanok közé tartoztak. Érdekes módon a hipertonológia nem tartozott a kimondhatatlanok közé, sőt favorizált volt, ámde végkép egyoldalúan. A kincstári hipertonológia *kizárólag* a központi idegrendszeri mechanizmusok kutatását támogatta (és követelte meg).

A nefrológiától való állami (ideológiai?) tartózkodást helyi érdekeknek a represszióba való bekapcsolódása színezte. Véletlenül-e vagy sem, Magyarországon leginkább az urológusok voltak az első nefrológusok, ugyanakkor urológus dominált a szakmapolitikai pártvezetők között. Ezért talán nem teljesen véletlen, hogy az első műveseállomások urológus kezében urológiai klinikákon voltak, és azt éreztük, hogy mintha féltő gonddal ügyelnének arra, nehogy belgyógyászok (a nefrológusok) túl közel kerüljenek. A hősi korszak egy idejében a peritoneális dialízis kezdetleges változatának alternatívája nyújtott műveselehetőséget, de ezt is inkább az urológusok végezték, rajtuk kívül leginkább az „intenzívesek”. Ezért is beszélünk bizonyos helyi érdekeknek a represszióba való bekapcsolódásáról, vagyis arról, hogy helyenként „átszíneződött” a központi ideológia (ez a diktatúrát „puhította” és a nyugatiak által emlegetett gulyáskommunizmushoz vezetett), és lehetővé tette, hogy egyes pártvezetők a saját érdekeiket központi pártakaratként láttassák. A Szovjetunió vezette „béketábor” országaiban tehát az „egyenlőtlen fejlődés” elve uralkodott, és egy másik csatlós országban, az NDK-ban prof. *Klinkman* vezetésével egész jól megfért a szocializmussal a nefrológia, sőt még annak Kínába való exportálására is adódott lehetőség. E sorok írója koránál fogva, személyes pályafutása során is megélte

Levelezési cím:

Prof. Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós utca 25

ezt az ironikusan tragikus történelmi helyzetet. A magyar nefrológia és hipertonológia egyik megalapítója, a nemzetközi hírnevű orvostanár *Gömöri Pál*, aki nem mellesleg az egészségügyi minisztérium országos főbelgyógyászként a diktatúra egyik funkcionáriusa is volt, csődöt mondott, amikor az 1960-as évek végén a saját tekintélye bevetésével műveseállomás létesítését akarta a János Kórházban kivívni. Gömöri – mint a nefrológia és hipertonológia szenvedélyes apostola – a közjót kívánta szolgálni a műveseállomás létrehozásával. *Gömöri Pál* nem levél vagy telefonutasításban, hanem a János Kórházba kiszállva, valamennyi érintett személyt bevonó megbeszélés során tett javaslatot. A nefrológiaellenes általános állami szemlélet azonban olyan erős volt, hogy paradox módon még az állami funkcionárius Gömöri Pál javaslatának visszautasítására is felhasználható volt. Az, hogy a műveseállomás vezetésére kiválasztott személy (RJ) nem tartozott a rendszerfavorizáltak sorába, megkönnyítette a lehetőséget az ajánlat elhárítására, hogy az alapítandó műveseosztály ne vonjon el forrásokat a kórház igazgatójának személyes ér-

dekeltségébe tartozó óriási költségvetéssel működő izotóposztályától. Ez jó példa a helyi érdekeknek a represszióba való bekapcsolódására, mely az egyoldalú állami szemléletet, akár a hivatalos funkcionáriussal szemben is felhasználja.

Noha a nefrológiaellenesség tapintható szemlélete is lehetővé tette az ilyen elzárkózást, hangsúlyoznunk kell, hogy *Korányi Sándor* óta a nefrológiai kutatás Magyarországon élenjár, és az évszázados hagyománynak megfelelően a János Kórházban is működött. Gondoljunk csak a diuretikus renográfia János Kórházban véghezvitt felfedezésére ez idő tájt, melynek 40 éves évfordulóját éppen ez évben ünnepeljük.

Azóta sincs korszerű műveseállomás a János Kórházban, Közép-Európa legnagyobb kórházában. Nem is lett a magyar nefrológiának *társasága* 1977-ig, a magyar hipertoniológiának *társasága* 1993-ig, *folyóirata* 1997-ig, a magyar nefrológiának *szakmai kollégiuma* ma sincs!

Érdemes eljátszani a gondolattal, ha akkor a nefrológusoknak társasága és saját szabad sajtója van, mennyivel könnyebb lett volna megvalósítani egy olyan közérdeket, mint a dialízisállomás. És az ezt alátámasztó ellenpélda: a *rendszerváltozás után 2 évvel* ugyanazon osztályvezető személyével ugyan már egy másik, de hasonló szerkezetű kórházban, az Uzsoki utcai kórházban, megéptült a III. Belosztályon a dialízisosztály.

A hipertoniológia, bár elismertebb tudomány volt, mégsem járt sokkal jobban mint a nefrológia. Hogy ugyanannál a vezető kórháznál maradjunk, a János Kórház Hypertonia (III.) belosztályának osztályvezetője *Baráth Jenő* professzor, aki annak idején az orvosi Nobel-díjra többször is felterjesztett *Korányi Sándor* klinikájának oszlopos tagja volt, saját osztályán *Germanov* szovjet tanácsadó professzor beosztottjává degradálódott.

A mai orvosgeneráció számára tartottuk szükségesnek a fentiek felsorolását annak megvilágítására, hogy a hipertoniológia és a nefrológia szempontjából oly nagy múltú országban, mint hazánkban, ahol Korányin kívül még oly nemzetközi hírességek is dolgoztak mint *Jendrassik, Ruzsnyák, Földi, Szabó, Gömöri, Kerpel-Fronius, Haynal, Hetényi, Petrányi, Hámosi* és még igen sokan mások, hogyan lehetséges, hogy a Hypertonia és Nephrologia c. folyóirat 1997-nél nem előbb jött létre. A felsoroltak oly iskolateremtők voltak, hogy a ma élő és ezeken a területeken működő hazai orvosok zöme tanítványaik tanítványainak tekinthetők, miként a Hypertonia és Nephrologia e sorokat rová szerkesztői (és talán olvasói) is.

Hogy a Hypertonia és Nephrologia c. folyóirat 1997-es megszületésének időpontja miképp viszonylik időben a nagy felfedezések idejéhez (azaz a lemaradás mértéke), csak azt említenénk meg, hogy *Kolff* 1943-ban, *Alwall* 1947-ben dolgozta ki az első hemodialízis készüléket; *Rényi-Vámos* és *Pintér* 1964-ben értekezett a perito-

nealis dialízisről az Orvosi Hetilapban. Az első 3 hazai műveseállomást 1955 és 1964 között alapították.

A felszín alatt morajlottak a kövek, mert a hipertoniológusok és nefrológusok (a Társaságok későbbi vezetői és tagjai) élénk tudományos életet éltek, és rendszeresen találkoztak a hazai és külföldi konferenciákon és kongresszusokon, s cserélték ki tudományos és gyakorlati tapasztalataikat. Készek voltak és edzetek a Társaságok megalapítására bármikor, amikor a politikai szorítás enyhülni kezd. A külföldiekkel versenyképes tudással felfegyverzett hazai hipertoniológusok *Török Eszter* és *Farsang Csaba* (mellel két ajánlóm az Európai Hypertonia Társaságba, RJ) *Juhász István* támogatásával *hypertonia szekciókat* alakítottak a MANET-en, illetve a Magyar Kardiológiai Társaságon belül. Ezen szekciók vezetője *Farsang Csaba* volt. Végül 1993-ban alakult meg a Magyar Hypertonia Társaság, melynek vezetőségében *De Châtel Rudolf, Illyés Miklós* és *Székács Béla* is szerepelt.

A Magyar Nephrologiai Társaság 1977-es, illetve a Magyar Hypertonia Társaság 1993-as megalakítása hihetetlenül inspiratív volt a következő 15 évben ezekbe a társaságokba tömörült tagok szakmai életére, amit a Hypertonia és Nephrologia folyóirat létrehozásán kívül a szakkönyvek és kézikönyvek, betegfelvilágosító brosrúrák és népszerűsítő kiadványok sora, technikai felfedezések és készülékek előállítás (Meditech ABPM stb.) jellemez.

III. Hámori Artur Belgyógyászati Napok

2009. március 27-28.

a pécsi II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum rendezésében

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):136-137.

Hámori Artur professzor születésének századik, halálának huszonhatodik évfordulója alkalmából rendeztük meg a III. Hámori Artur Belgyógyászati Napokat 2009. március 27-28. között. Nagy örömről, tekintettel a résztvevők nagy létszámára, a rendezvény a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Karának elméleti tömbjének előadótermében kapott helyet.

Konferenciánk ünnepélyes megnyitóján az elnökséget *Dr. Hargitai János*, a Baranya Megyei Közgyűlés elnöke, *Prof. Dr. Gábrriel Róbert*, a Pécsi Tudományegyetem rektora, *Prof. Dr. Kollár Lajos*, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának főigazgatója és dékán úr képviselvényében *Prof. Dr. Ertl Tibor*, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Karának Szak- és Továbbképző Igazgatóságának vezetője képviselték.

A megnyitót követően első alkalommal került sor a Hámori Artur Díj átadására, melyet kiváló belgyógyászati tevékenységéért *Dr. De Châtel Rudolf* professzor úr vehetett át.

A két nap során a belgyógyászat számos területéről hallhattunk kiváló előadásokat. A klinika profiljának megfelelően a nefrológiai, diabetológiai és hipertoniológiai témájú előadások voltak túlsúlyban, de az angiológia és a lipidológia is képviseltette önmagát.

Az első szekciót a lipidológia belső és külső egyaránt elismert szaktekinetelye, *Prof. Dr. Paragh György* nyitotta, aki a lipidológia aktuális kérdéseiről tartott előadást. Ezt követően *Dr. Balla József* professzor urat hallgathattuk, aki a kalcium- és vasanyagcsere-ről beszélt, saját, jelentős kutatási

eredményeiket is bemutatva. *Dr. Pintér István* az iatrogen vesekárosodás veszélyeire hívta fel a hallgatóság figyelmét, majd *Prof. Dr. Winkler Gábor* az orális antidiabetikumok új és rendkívül perspektivikus családjáról tartott összefoglalót, majd *Prof. Dr. Gerő László* a diabetes kezelésében rejlő új kombinációs lehetőségeket vázolta fel. *Prof. Dr. Radó Jánostól* megtudhattuk, hogy az általa és kutatócsoportja által kifejlesztett furosemid renographia hogyan hódította meg a világot, öregbítve magyar tudósaink hírnevét. Az első nap tudományos ülését *Prof. Dr. Wittmann István* zárta „Az érfal reakcióképessége diabetes mellitusban és dohányzásban” című előadásával.

Konferenciánk első részének levezetéseként a résztvevőket állófogadásra invitáltuk, majd a borkedvelők Vilányban zárhatták az estét, testes borokkal és fűszeres magyar ízekkel.

A második nap tudományos programjának első szekciója az atherosclerosis témakörét ölelte fel, tükrözve jelentőségét, mint vezető morbiditási és mortalitási tényező. Elsőként *Prof. Dr. Koller Ákos* tartotta meg saját kutatási eredményeivel alátámasztott előadását a magas intravasculáris nyomás arteriolák vasomotor működésére gyakorolt hatásáról. A magas vérnyomás kórélettani hatásai után *Dr. Battyáni István* tanár úr az atherosclerosis korai diagnosztizálását lehetővé tevő e-tracking jelentőségéről beszélt. A radiológiai vonatkozásokat követően *Prof. Dr. Nagy Judit* az artériás érfal reakcióképességének klinikai mérési lehetőségeiről (pulzushullám terjedési

sebesség) számolt be. *Prof. Dr. Figler Mária* előadásában felhívta a figyelmünket a kiegyensúlyozott táplálkozás primer és szekunder prevencióban betöltött elengedhetetlen szerepéről. Majd *Prof. Dr. Túri Sándor* a gyermeknefrológia területére kalauzolt bennünket „Az érfal reakcióképessége és a szabadgyökök” című előadásában. Az előzőekhez csatlakozva *Prof. Dr. De Châtel Rudolf* figyelmünket a nátrium-anyagcsere és a magas vérnyomás jól ismert kapcsolatára irányította. A szekciót a manapság is intenzíven kutatott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerrel foglalkozó előadás zárta *Prof. Dr. Sonkodi Sándor* előadásában.

A délutáni szekció nyitóelőadója *Prof. Dr. Pogátsa Gábor* volt, aki előadásában arra a kérdésre kereste a választ, hogy mely orális antidiabetikumok befolyásolják az érfal állapotát. *Prof. Dr. Kékes Ede* kihangsúlyozta a húgysavcsökkentő kezelés érfalra gyakorolt pozitív hatását. Ezt követően *Dr. Barna István* a „Szimpatikus és paraszimpatikus hatások és azok kezelése, endothel diszfunkció-erectilis diszfunkció” címmel tartott érdekes előadást. Következő előadóként *Prof. Dr. Simon Kornélt* hallgathattuk, aki tőle megszokott módon rendkívül gondolatébresztő előadással felhívta a figyelmünket a modern orvostudományban általánosan elfogadott „evidence-based medicine” gyenge pontjaira. *Prof. Dr. Kempler Péter* diabeteses neuropathia következtében kialakuló hirtelen szívhalál veszélyére figyelmeztetett bennünket, majd záróelőadóként *Dr. Nagy Viktor* tanár úr az érfal védelmének holisztikus szemléletét mutatta be.

Nagy örömmel tapasztaltuk, hogy idén konferenciánkra várakozásunkon felüli számban érkeztek előadók és vendégek, bizonyítva évről-évre megrendezett konferenciánk létjogosultságát. A rendezvényen való részvételért

belgyógyász szakorvosok, háziorvosok és belgyógyász rezidensek részére 10 kreditpont és további 2 diabetológiai minősítő pont is járt.

Köszönjük a részvételt, szponzorainknak a támogatást és szeretettel várunk

mindenkit 2010. március 26-27-én a IV. Hámori Artur Belgyógyászati Napon!

*Dr. Mohás Márton
Dr. Cseh Judit*

NEPHROLOGIÁÉRT DÍJ

Magyar Vese-Alapítvány

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával 2007-ben elismerési palettájának teljessé tételére létrehozta a „Nephrologiáért” díjat, hogy ezzel tüntethesse ki azokat a 45 évesnél idősebb magyar szakembereket, akik életük folyamán elkötelezetten és kiemelten eredményesen dolgoztak a vesegyógyászatért.

Kérem, hogy minél többen jelezzék e-mailen (rosivall@net.sote.hu) vagy írásban (1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.), hogy megítélésük szerint ki tett legtöbbet hazánkban az elmúlt évtizedekben a nephrologiáért. A kitüntetett személy Kó Pál Kossuth díjas szobrász „vese-életfa” című kispasztikáját veheti át ünnepélyes körülmények között a Magyar Nephrologia Társaság 2009. évi őszi Nagygyűlésén, ahol a jutalmazott élete és munkássága részletesen ismertetésre kerül.

Prof. Dr. Rosivall László
Magyar Vese-Alapítvány elnöke

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint kinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fozozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszerűsége érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábíán Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat elektronikus formában kérnénk beküldeni, doc, illetve rtf kiterjesztésű file-okban. A szöveg, az irodalom

ne tartalmazzon internethivatkozásokat! A közlemény elemei: címloldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék. *A címloldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelenésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hipertoniológus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelkel között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve; a kötet száma: a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala.

Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák és a táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal – megegyezően a szövegbéli utalásokkal. Az ábramagyarázatok, a táblázatok a leadott cikk végén sorszámmal és címmel szerepeljenek. A cikkhez adott, átrajzolást nem igényelt ábrákat/fotókat minimum 300 dpi felbontással, minimálisan 10 cm kimeneti

méretben kérjük tiff, eps, jpg kiterjesztésű file-okban. Az átrajzolást igénylő vonalas ábrák átlátható, jól értelmezhető utasításokat nyújtsanak. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójelkel feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelkelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő. (Elfogadható a rövidítésjegyzék is.)

A kéziratokat kísérő levélben (e-mailben) kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@t-online.hu

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,

Kardiometabolikus Centrum

1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

sandor.alfoldi@gmail.com