

Kardiovaszkuláris rizikó faktorok és szövődmények veseelégtelenségben

Lőcsey Lajos dr.

EuroCare Eü. Rt., 10. Dialízis Központ, Debrecen

A szerző összefoglalja a krónikus veseelégtelenség, a dialízis program, valamint a vesetranszplantációt követő lehetséges kardiovaszkuláris rizikófaktorokat és szövődményeket. A hagyományos rizikótényezők között említi a hipertóniát, a hyper- és dyslipidaemiás eltéréseket, a diabetes mellitus okozta kardiális elváltozásokat, a balkamra-hipertrofiát, a fizikális aktivitás csökkenését, a dohányzást és a testsúly növekedését. Hangsúlyozza azokat a differenciáldiagnosztikai eljárásokat, amelyek segítségével követéses vizsgálatokként monitorozni lehet a vesebetegek kardiális állapotát, elváltozásait, szövődményeik alakulását. Az urémiás anyagcserezavar eredményeként említi a megváltozott kalcium-foszfor háztartás zavarát, a fokozott immunreaktív parathormon aktivitást, ill. felsorolja a független prediktív faktorként említett hyperfibrinogenaemiát, hyperhomocysteinaemiát, a nagy lipoprotein (a) koncentráció változást. Említést tesz az akut fázis fehérjéről, a megnövekedett oxidatív stressz aktivációjáról és diabéteszes anyagcsere termékek (AGE) szintjének emelkedéséről. A felgyorsult érlemezsedés, valamint a kardiovaszkuláris szövődmények rizikófaktorainak megelőzésére, koncentrációjuk csökkentésére és szövődményeik mérsékléséhez ad terápiás ajánlásokat.

A vesebetegek morbiditásáért és mortalitásáért az infekciós szövődmények mellett a perifériás ér, cerebro- és kardiovaszkuláris eltérések, szövődmények okolhatók. A veseelégtelenségben észlelhető kardiovaszkuláris szövődmények általában multifaktoriálisak. Leggyakoribb a hipertónia okozta balkamra-hipertrofiával társult diasztolés diszfunkció, amely a csökkent vesefunkció miatti hypervolaemiával járhat együtt. Ez utóbbi a bal kamra szisztolés funkciójának csökkenésével társul. A metabolikus változások eredményeként különböző mértékű metabolikus acidózis alakulhat ki, amely gyakran okoz ritmuszavarokat. Más anyagcserezavar okozta korszorúér sclerosis is szerepet játszhat a kardiovaszkuláris szövődmények létrejöttében. A veseelégtelenség során észlelhető felgyorsult érlemezsedés perifériás és cerebrális érelváltozásokat eredményezhet, amelyek a morbiditást és mortalitást, ill. a rehabilitálhatóságot jelentős százalékban meghatározhatják (1-11).

A szívelégtelenség rizikófaktorai – a magas vérnyomás mellett – a hypalbuminaemia, az anémia, hyper-, és dyslipidaemia, valamint a veseelégtelenség folyamán észlelhető szekunder hyperparathyreosis során létrejött magas immunreaktív parathormon (iPTH) okozta kalcium-foszfor és magnézium anyagcserezavar. Veseelégtelenség és a hosszú évekig is tartható dialízis programban a hypocalcaemia és hyperphosphataemia eredményezhet metasztatikus kalcifikációt a szívizomban, míg transzplantációt követően a hypomagnesaemia okozhat ritmus zavarokat, a hypophosphataemia csontfelépítési, mineralizációs zavarokat (1, 2, 6, 11-14).

Sajnos ma is sok beteg nem működik együtt megfelelően a kezelőszeméllyel, az ajánlásokat nem teljesíti. Sokan dohányzanak és diétahiba miatt lényeges testsúlytöbbletük is van. Az újabb kutatási eredmények a hyperhomocystei-

naemia, hyperfibrinogenaemia, emelkedett protrombotikus faktorok megjelenését, a súlyos hypo-, ill. hyperkalae-miát, a carnitin insufficienciát, valamint a fokozott oxidatív stresszt is független rizikótényezőként említik a szívelégtelenség kialakulásában a praeuraemiás és dializált betegekben (2, 6, 15-17).

A methionin és homocystein átalakulás zavara miatt veseelégtelenségben hyperhomocysteinaemia alakul ki, amely a vesefunkcióval – így a szérumban kreatinin értékkel – szoros, pozitív korrelációt mutat. Független rizikótényezőként említik veseelégtelenség során észlelhető felgyorsult érlemezsedésben. A dialízissel kezelt betegek obliteratív érelváltozásaiiban, kardio- és cerebrovaszkuláris szövődményeiben szignifikánsan nagyobb koncentrációkat mértek, mint a dializáltak átlagában (8, 17-19).

A magas hyperfibrinogenaemia és lipoprotein (a) szintek gyakran társulnak súlyos érlemezsedéssel, perifériás, cerebro- és kardiovaszkuláris szövődményekkel (15-17, 20). A diabetes mellitus, mint komplex anyagcserezavar meghatározó szerepet játszik a veseelégtelenségben észlelhető kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában, súlyosbodásában. A myocardium kollagén tartalma megnövekedik, így rigiditása is fokozódik. Megváltoznak a myocardium kontraktilis fehérjefunkciói. Megváltozik a sarcolemma és a sarcoplasmaticus reticulum membránfunkciója, a mitokondrium funkciók, jelátviteli mechanizmusok, valamint a foszfolipid membrán felépítése. Diabetes mellitusban magas a plazma szabad zsírsav tartalma és a triacilglicerolban gazdag lipoprotein szint. Irodalmi adatok szerint a kontraktilis diszfunkció a zsírsav oxidációtól függ cukorbetegségben. Jelentős szerepet tulajdonítanak a diabéteszes anyagcsere során létrejött AGE termékeknek, ezek lerakódásának. A NO szintetáz kompetitív inhibitora, az ADMA (aszimmetrikus dimetil arginin), a szérumban akkumulálódik veseelégtelenségben, és így gátolhatja az NO indukált vazodilatációt (8, 21-24). A rizikótényezők közzé sorolják az akut fázis fehérjék aktivációját. A gyakori infekciók, C reaktív protein felszaporodás a transzplantációt követő gomba- és vírusfertőzések (CMV) elősegítik a kardiovaszkuláris szövődmények létrejöttét (2, 6, 8, 25).

A CRP is lehet prognosztikai tényező akut koronária szindrómában.

A krónikus gyulladások (pl. Chlamydia fertőzés, pneumónia, *Helicobacter pylori*, *Herpes simplex* és CMV) infekciók is vezethetnek kardiovaszkuláris szövődményekhez. Megfigyelések szólnak amellett, hogy a solubilis intracelluláris adhéziós molekulák (ICAM, E-selectin) emelkedett plazmaszintjének szerepe lenne a leukocyták endothelfalához történő adhéziójában és transzmigrációjában, amely emelkedett CRP szintekkel társul. Ez meghatározó folyamat az atherosclerotikus plakk képződésben és kardiovaszkuláris szövődményhez vezethet, későbbi miokardiális infarktus kialakulásában igazolható (8, 15, 25).

A bal kamra funkcióját és a bal kamra tömegének változását számos tényező kedvezőtlenül befolyásolja veseelégte-

1. táblázat: Hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok (NIDDM nem-inzulín dependens diabetes mellitus, PTDM poszt-transzplantációs diabetes mellitus)

	Hemodialízis	Transzplantáció
Életkor	65 év felett	42 év felett
Nem	több nő	több férfi
Hipertónia	több non-dipper magas hyperbariás impact	diurnális ritmus változás negatív diurnális index
Hyperlipidaemia	hypertrigly- ceridaemia	hypercholeste- rinaemia
Diabetes mellitus	30-40% NIDDM	20-35% PTDM
Balkamra- hipertrofia		
Fizikális aktivitás csökkenése		
Dohányzás		
Testsúly növekedés	vízterek	zsír térfogat

lenségben. Ezek lehetnek hemodinamikai, ill. nem hemodinamikai rizikófaktorok. A hemodinamikai a már említett hipertónia melyet a vízretenció súlyosbíthat, a veseeredetű anémia, a nagy vérhozamú A-V fisztula, szerzett billentyű betegség, ill. pericarditis constrictiva. A nem hemodinamikai tényezők a már említett diabéteszes cardiomyopathia, iszkémiás szívbetegség, a magas iPTH, társult az alacsony kalcium- és magas foszforszint, következményes miokardiális kalcifikáció, autonóm diszfunkció, nagy alumínium koncentráció, a metabolikus acidózis, haemosiderosis, nagy béta-2-mikroglobulin szint és a következményes amyloidosis, valamint a carnitin insuffitencia és gyógyszeres toxicitás (10, 11). A veseelégtelenség során észlelt magas vérnyomást több tényező befolyásolja. A megváltozott nátriumurezis miatti só- és vízretenció, a renin-angiotensin rendszer valamint a szimpatikus idegrendszer aktivitás változás, a vese vazodepresszor faktorainak csökkenése, a nitrogén oxid szintetáz gátlása, a keringő Na-K-ATP-áz inhibitorok, az intracelluláris kalciumkoncentráció csökkenés, valamint az endothelin aktivitás fokozódás kedvezőtlenül hat a vérnyomásra (9, 12).

A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorokat a 1. táblázatban tüntettük fel, amelyek nemcsak a veseelégtelenség során, hanem a dialízis programban (HD), valamint vese-transzplantációt (TRx) követően is észlelhetők. A hipertóniára a gyakori non-dipper jelenség, a magas hyperbariás impact értékek a jellemzők, de vesetranszplantációt követően is megváltozott diurnális ritmust észlelhetünk, negatív diurnális indexel. Jelentős százaléku a – főleg 2. típusú – cukorbeteg és emelkedett a poszt-transzplantációs cukorbetegségek száma is (20-35%). A dialízis programban a víz-terek növekedése, míg transzplantációt követően a zsírterek gyarapodása okozza a lényegi testsúlyemelkedést (11, 25-28).

Az anyagcsere változásokat a 2. táblázatban foglaltam össze. A dialízis programban kezeltek dyslipidaemiáját a hypertriglyceridaemia, míg az átültetettek össz-koleszterin-, LDL- és ApoB- szintjei okolhatók a hyperlipidaemiás eltérésekért. A hyperhomocysteinaemia mérséklődik sikeres vesetranszplantáció után, de a változó mértékű fibrinogén és Lp (a) koncentráció független rizikófaktoroként tekinthetők (15-17, 20, 29).

A hipertónia gyakran társul balkamra-hipertrofiával. A veseelégtelenség során nem megfelelően kezelt hipertónia,

2. táblázat: Urémia és anyagcsere-változás rizikótényezői

	Hemodialízis	Transzplantáció
Dyslipidaemia	triglicerid, LDL	koleszterin, LDL, Apo-B
Szérum P	hyperphosphataemia	hypophosphataemia
iPTH, Ca anyagcsere	magas Ca×P	alacsony Ca, P, Mg
Fibrinogén	hyperfibrinogenaemia	változó cc.
Lp (a)	hyperlipoproteinaemia – lp (a)	vesefunkciótól függő
Homocystein	hyperhomocysteinaemia	mérsékelt hyperhomocysteinaemia
Akut fázis aktiváció	gyakori infekció, CRP	infekciók, CMV, gomba
Megnövekedett oxidatív stressz		
Diabéteszes anyagcsere termékek (AGE)		

esetleges aorta stenossissal a bal kamrai nyomás emelkedéséhez és koncentrikus balkamra-hipertrofiához vezet. A só- és vízretenció, valamint a vizenyők megjelenése, az anémia és a kialakított arterio-venosus fisztula a balkamra-térfogat növekedését eredményezheti, következményes excentrikus balkamra-hipertrofiával. Ezek a balkamra-izomzati elváltozások a vaszkuláris remodellinggel együtt okozzák a cardiomyopathiás eltéréseket. Az említett metabolikus zavarok, a hyperparathyreosis, a nem megfelelő étkezés (malnutrició), valamint az urémiás anyagcsere a szívizomzat átalakulását eredményezi. A kapilláris perfúzió csökkenése mellett myocytá elhalást és miokardiális fibrózist észleltek az urémiás cardiomyopathiás betegek szövettani elemzésében. Az így létrejött hipertrofiás bal kamra később dilatál, megváltozik a kontraktilitása, eleinte szimptomatikus, majd diasztolés és szisztémás diszfunkció alakul ki (2, 6-11, 13, 14, 24, 30).

A bal kamra tömegének és funkciózavarának mérése, és követéses vizsgálata a különböző echokardiográfiás eljárásokkal ma már a rutin gyakorlat része. A több éve észlelhető hipertónia, a nem megfelelően kezelt anémia, és magas iPTH-vel társult hyperparathyreosis a veseelégtelenség során kifejezett balkamra-hipertrofiát, megvastagodott septumot, emelkedett bal kamrai tömegindexet (LVMI) eredményezhet. Ez sajnos a transzplantációt követően is észlelhető, a myocardium Doppler-ultrahang vizsgálatával igazolható. A krónikus hemodialízis programban csökkent ejekciós frakciót észlelhetünk, amely a sikeres transzplantációt követően javuló tendenciát mutat, és lerövidülése (fractional shortening – FS) is normalizálódhat (8, 10, 11, 13, 14, 23).

A bioimpedancia vizsgálatok igazolták, hogy a dialízis programban kezeltek testsúlygyarapodását a vízterek, főleg az extracelluláris víztér növekedése okozza. Férfiaknál a vízterek, nőknél a zsírtömeg és -térfogat a jelentősebb. A nehezen befolyásolható hipertóniás, hyperlipidaemiás és hypalbuminaemiás betegek víztérfogata nagyobb, mint a normotóniás betegeké.

A dialízis kezelés során a biorezisztencia és a szervezet kapacitív ellenállása nő a kardiálisan stabil betegeknél. A rendszeres hypotóniás rosszulletekkel és kardiovaszkuláris szövödményben szenvedők kezelése során gyakoribb a kapacitív ellenállás csökkenése (26). A transzplantációt követő testsúlygyarapodást a zsírtömeg és -térfogat növeke-

dése eredményezi. Szoros összefüggés, szignifikáns eltérés igazolható a hyper-, dyslipidaemiás értékek emelkedése és a testsúly növekedése között (26-28). Ezért is fontos az egyénre szabott diéta, amely a transzplantáció utáni anyagcsere eltéréseket mérsékli (poszttranszplantációs cukorbetegség – PTDM – hyper- és dyslipidaemia, purin anyagcserezavar) és ezzel a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzését is szolgálja (24).

A hyperhomocysteinaemia mérséklése a megfelelő mennyiségű B₆-, B₁₂-vitamin, valamint a remetilációs ciklusban kulcsszerepet játszó enzim aktivitását befolyásoló folsav bevitelével lehetséges (17, 19). A megfelelő szénhidrát- és fehérjetartalmú diéta mellett a különböző statin és fibrát származékokkal csökkenthető a hyperlipidaemia. A transzplantációt követő dyslipidaemiás elváltozásokban a fluvastatin adása hatásos a legkevesebb mellékhatás mellett (14, 29).

A ritmuszavarok hátterében túl alacsony szérumban kálium, magnézium és kalcium koncentrációk, valamint hiperkalaemia és súlyos metabolikus eltérések igazolhatók. Ezek rendszeres ellenőrzése az alkalmazott gyógyszeres kezelésnél elengedhetetlen. A beteg optimális „száraz” testsúlyának elérése és víztartalmának, zsírtömegének egyensúlyban tartása a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésének egyik fontos alapfeltétele (26, 30). A hipertónia kezelésében a kevés mellékhatással járó, retard készítményeket kell előnyben részesíteni a várható hatás, ill. a szövődmények megelőzéséhez rizikó mérlegelésével (hyperkalaemia, hyperlipidaemia, ingerképzeleti- és ingerületvezetési zavarok, stb.) az alkalmazott többi gyógyszer szinergizáló, ill. agonista hatását figyelembe véve (8, 23). A vérnyomás valamint az EKG monitorozására, ill. regisztrálására alkalmasak az ABPM, ill. CardioTens készülékek (8, 24, 26). Ezekkel részben a vérnyomás-ingadozást, a hyperbariás impakt és hipertóniás időindex mellett a diurnális ritmus és -index változását, ill. ritmuszavart és silent isztkémiát igazolhatunk. Segítségükkel az alkalmazott antihipertenzív és kardiális gyógyszerelés hatásosságát mérhetjük és szemléltethetjük.

A veseelégtelenség során észlelhető szívelégtelenség kezelése összetett folyamat. Figyelembe kell venni a vesefunkció alakulását, az alkalmazott vese pótló kezelés okozta elváltozásokat, a vesetranszplantáció utáni anyagcsere folyamatok javulását (8, 15, 21, 30). Ennek megfelelően különböző algoritmusokat ajánlanak az irodalomban. A kimutatott koncentrikus balkamra-hipertrofia esetén gyakori, adekvát vérnyomáskontrollt és -csökkentést, valamint az ACE-inhibitorok alkalmazását hangsúlyozzák, a digoxin és hydralazin készítmények mellőzését említve. Balkamra-dilatáció esetén kiemelten fontos a korrekt anémia kezelése – megfelelő vaspótlással és erythropoetin (EPO) adásával (8, 11, 23).

A hemodinamikai terhelés csökkentése és megszüntetése a só- és folyadékbevitel mérséklésével, valamint a nagy vérhozamú arterio-venosus Cimino-fisztula korrekciójával. Az optimális „száraz” testsúly elérésével és az anémia korrekciójával szignifikánsan csökkenthető a balkamra-hipertrofia és a LVMI, javíthatók a funkciós paraméterek. Ha a szisztolés diszfunkció dilatált cardiomyopathiával társul, akkor – az időben elvégzett isztkémiás elváltozások korrekciója mellett – az ACE-inhibitorok digoxin származékok, hydralazin, isosorbid dinitrát, béta-blokkoló adása javasolt. Ma már több beteget kezelünk többszörös koszorúér bypass műtét után, pacemaker, ill. billentyű beültetést követően, több éve dialízis programban, akik vesetranszplantációs várakozó listán szerepelnek, átültetésre várva.

Irodalom: 1. Amann K., Gross M. L., London G. M. és mtsai.: Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol. Dial. Transpl.* 14, 2085-2087, 1999. – 2. Locatelli F., Bommer J., London G. M. és mtsai.: Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol. Dial. Transpl.* 16, 459-468, 2001. – 3. Chioloro A., Würzner G., Burnier M.: Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol. Dial. Transpl.* 16, 452-458, 2001. – 4. Attman P. O., Samuelsson O., Alaupovic P.: Lipoprotein metabolism in renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 21, 573-592, 1993. – 5. Kasiske B.: Hyperlipidaemia in patients with chronic renal disease. *Amer. J. Kidney Dis.* 32 (suppl. 3), S142-S156, 1998. – 6. London G. M., Marchais S. J., Metivier F. és mtsai.: Cardiovascular risk in ESRD: vascular aspects. *Nephrol. Dial. Transpl.* 15 (suppl. 5), 97-104, 2000. – 7. Parfrey P. S., Foley R. N., Harnett J. D. és mtsai.: Outcome and risk factors of ischaemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int.* 49, 1428-1434, 1996. – 8. Parfrey P. S.: Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol. Dial. Transpl.* 15 (suppl. 5), 58-68, 2000. – 9. Bianchi G.: Hypertension in chronic renal failure and end stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transpl.* 15 (suppl. 5), 105-110, 2000. – 10. Locatelli F., DelVecchio L., Manzoni C.: Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Nephron* 80, 380-400, 1998. – 11. Kasiske B.: Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Miner. Electrolyte Metab.* 19, 186-195, 1993. – 12. London G. M., Marchais S. J., Guerin A. P. és mtsai.: Salt and water retention and calcium blockade in uraemia. *Circulation* 82, 105-113, 1990. – 13. Hegedüs I., Asztalos L., Lőcsey L.: The examination of the effect of serum parathormone (PTH) level to the left ventricular function with doppler myocardial imaging (DMI) in patients with chronic renal failure (CFR) 3th Intern. Symp. on Uraemic Toxicity (pp. 51), Nagoya, 1997. – 14. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs. és mtsai.: Kardiovaszkuláris szövődmények és okaik veseátültetés előtt és után. *Hipertónia és Nephrológia* 3, 237-245, 1999. – 15. Massy Z. A.: Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transpl.* 15 (suppl. 5), 81-91, 2000. – 16. Kronenberg F., Steinmetz A., Kostner G. M. és mtsai.: Lipoprotein (a) in health and disease. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 33, 495-543, 1996. – 17. Bostom A. G., Shemin D., Lapane K. I. és mtsai.: Hyperhomocysteinaemia, hyperfibrinogenaemia and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Atherosclerosis* 125, 91-101, 1996. – 18. Boushey C. J., Beresford S. A. A., Omenn G. S. és mtsai.: Quantitative assessment of Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274, 1049-1057, 1995. – 19. Massy Z. A.: Reversal of hyperhomocysteinaemia in chronic renal failure is folate or folic acid the answer? *Nephrol. Dial. Transpl.* 14, 2810-2812, 1999. – 20. Kannel W. B.: Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 54 (suppl. 3), 32-40, 1997. – 21. Schömig M., Ritz E.: Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transpl.* 15 (suppl. 5), 111-116, 2000. – 22. Ritz E., Rychlik I., Locatelli F. és mtsai.: End-stage renal failure in type 2 diabetes A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am. J. Kidney Dis.* 34, 795-808, 1999. – 23. Foley R. N., Culeton B. F., Parfrey P. S. és mtsai.: Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 40, 1307-1312, 1997. – 24. Gerő L., Barna I., Földes K. és mtsai.: 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorizálás vesetranszplantá-

cióban részesült diabeteses betegeken. *Hipertónia és Nephrológia* 2, 24-29, 1998. – 25. Zimmermann J., Herrlinger S. Pruy A., és mtsai.: *Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int.* 55, 648-658, 1999. – 26. Lőcsey L., Szlanka B., Ménes I. és mtsai.: *Bioimpedancia analysis és CardioTens monitorizálás jelentősége dialízis programban. Hipertónia és Nephrológia* 4, 231, 286, 2000. – 27. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs. és mtsai.: *Vésetranszplantált betegek bioimpedancia analízise. Hipertónia és Nephrologia* 4, 146-151, 2000. – 28. Piccoli A., Rossi B., Pillon L. és mtsai.: *Body fluid overload and bioelectrical. Impedance analysis in renal patients. Miner. Electrolyte Metab.* 22, 76-78, 1996. – 29. Wanner Chr.: *Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. Nephrol. Dial. Transpl.* 15 (suppl. 5), 92-96, 2000. – 30. Charra B., Calzavara M., Laurent G.: *Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. Am. J. Nephrol.* 16, 35-44, 1996.