

Szerkesztőbizottság társelnökei:

Nagy Judit, Farsang Csaba

Nemzetközi szerkesztőbizottság:

Detlev Ganten (Berlin), Lennart Hansson (Uppsala), 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, Bartha Jenő, Császár Albert, De Châtel Rudolf, Dzsinih Csaba,
Gláz Edit, Illyés Miklós, Iványi Béla, Járay Jenő, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Radó János, Rosivall László, Sonkodi Sándor,
Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Túri Sándor, Walter Judit

Főszerkesztő:

Radó János

Felelős szerkesztő:

Alföldi Sándor

Társszerkesztők:

Pécsvárady Zsolt, Reusz György

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar HypertoniaTársaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Szent Imre Kórház-Rendelőintézet, 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Tel.: 203 3613 Fax: 203 3588 E-mail: hunghyp@axelero.hu

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik kéthavonta. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 3100.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 550.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 50.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 12%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja: MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709

Felelős kiadó: Gál Tibor

Tartalom

Tartalom

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A rendszeres testedzés szerepe a hypertonia prevenciójában és kezelésében

Pavlik Gábor, Bánhegyi Andrea, Olexó Zsuzsanna, Sidó Zoltán, Frenkl Róbert 77

Tévhitek (csapdák) a diureticus kezelésben

Radó János 86

A nifedipin antiatheroscleroticus hatásáról

Farsang Csaba 98

Az L-arginin-anyagcsere lehetséges útvonalai

Wagner László, Wittmann István, Kovács Tibor, Wagner Zoltán, Mazák István, Vas Tibor, Csiky Botond, Molnár Gergő, Nagy Judit 104

Az L-arginin adásának és megszorításának hatása egészséges és beteg vesére

Wagner László, Wittmann István, Kovács Tibor, Wagner Zoltán, Mazák István, Vas Tibor, Csiky Botond, Molnár Gergő, Nagy Judit 113

ELEKTROLITTANULMÁNYOK

Elektrolit-rendellenességek differenciál-diagnosztikája. Hyponatraemia

Haris Ágnes 121

PhD ÉRTEKEZÉS

A gyomorfal vérkeringésének hemodinamikai viszonyai – tanulmányok egy új patkánymodellen

Peti-Peterdi János 125

Kongresszusi beszámolók 130

Társasági hírek 143

Content

REVIEW ARTICLES

Role of regular physical training in the prevention and treatment of hypertension

77

Pitfalls in the treatment with diuretics

86

Antiatherosclerotic effect of nifedipine

98

L-arginine metabolic pathways

104

L-arginine supplementation and restriction in health and in renal disease

113

ELECTROLYTE STUDIES

Differential diagnosis of the electrolyte abnormalities. Hyponatremia

121

PhD THESES

Hemodynamic circumstances of the circulation of gastric wall – studies on a rat model

125

Medical congress 130

News from the societies 143

A rendszeres testedzés szerepe a hypertonia prevenciójában és kezelésében

Role of regular physical training in the prevention and treatment of hypertension

Pavlik Gábor¹, Bánhegyi Andrea¹, Olexó Zsuzsanna¹, Sidó Zoltán², Frenkl Róbert¹

Semmelweis Egyetem Testnevelés és Sporttudományi Kar, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék¹, Budapest, Országos Sportegészségügyi Intézet, Kondicionáló Osztály², Budapest

Levelezési cím:

Pavlik Gábor

Semmelweis Egyetem Testnevelés és Sporttudományi Kar, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék
1023 Budapest, Alkotás u. 44

ÖSSZEFOGLALÁS Munkánkban az alábbi kérdéseket érintjük.

1. Hatékony-e a rendszeres edzés a hypertonia megelőzésében és kezelésében?
2. Ha igen, milyen mechanizmus alapján?
3. Hogyan különíthető el a bal kamra edzettségi és a hypertoniás hypertrophiája?
4. Milyen és mennyi sportolás javasolható?
5. Milyen gyógyszerelés mellett lehet sportolni?

Jelen vizsgálatban összesen 891 különböző életkorú férfi (748 sportoló, 143 nem sportoló) nyugalmi vérnyomását és echocardiographiás adatait hasonlítottuk össze. A következő kérdéseket vizsgáltuk:

- van-e különbség az edzett és nem edzett csoportok vérnyomása között különböző életkorokban,
- milyen különbségek mutatkoznak a két csoport echocardiographiás jellemzői között, és hogy ezeknek a különbségeknek mennyi szerepük lehet a vérnyomás beállításában,
- mely sportágak versenyzőinél látjuk a legmagasabb vérnyomást, azaz, mely mozgásokat kell óvatosabban végeznünk a magas vérnyomás megelőzésére vagy gyógyítására irányuló programokban.

Már a 14. életévtől alacsonyabb vérnyomást mutattak a sportoló csoportok. Az edzett csoportokban minden korosztályban alacsonyabb nyugalmi pulzusszám és perctérfogat, valamivel magasabb perifériás ellenállás (TPR) volt megfigyelhető. A legidősebb korosztályoktól eltekintve, minden életkorban kifejezett balkamra-hypertrophia mutatkozott a sportoló csoportokban, ugyanakkor a diastolés funkciót jellemző E/A hányados az edzett férfiakban volt magasabb.

SUMMARY In our study the following questions are discussed.

1. Is regular physical activity effective in the prevention and/or in the treatment of hypertension?
2. If yes, what is the mechanism of this effect?
3. How can be established the difference between training-induced and hypertensive cardiac hypertrophy?
4. What kind of physical activity should be recommended?
5. What kind of antihypertensive medicines should be recommended in the treatment of subjects matring physical training?

In the present study resting blood pressure and echocardiographic data of 891 male subjects of different age (748 athletic and 143 athletic) were compared. The following questions were investigated:

- is there any difference between the blood pressure (BP) of athletic and non-athletic groups in different ages,
- what kinds differences are seen in the echocardiographic characteristics of the two groups, and how important these differences are in the setting of the BP,
- athletes of which branches of sports show the highest BP, i.e., which sports activities should be made careful in the prevention or treatment of hypertension.

Athletic groups displayed lower BP in groups older than 14 yr. In the athletic groups lower resting heart rate and cardiac output and slightly higher total peripheral resistance (TPR) was observed than in non-athletic ones. Apart from the oldest age, in each age group a definite left ventricular hypertrophy was seen in the athletic groups, but the E/A quotient was higher in the athletes.

A különböző sportágak közül a body builderek, kerékpárosok, súlyemelők és kajak-kenusok mutatták a legmagasabb nyugalmi vérnyomást.

Az eredmények szerint a rendszeres edzés inkább a perctérfogatot csökkenti, mint a TPR-t, elsősorban a vegetatív idegrendszerre gyakorolt hatáson keresztül. A bal kamra kétféle hypertrophiája elsősorban az E/A hányados vizsgálatával különíthető el, a diastolés funkció hypertóniásoknál romlik, a fizikailag aktív embereknél pedig javul. A hypertonia megelőzésére, illetve kezelésére elsősorban dinamikus, állóképességi típusú edzés javasolható, kerülve a préseléssel nagy megterheléssel járó gyakorlatokat.

Kulcsszavak: hypertonia, prevenció, echocardiographia, sport

Body builders, bicycle racers, weight-lifters and kayak-canoe competitors showed the highest resting BP values.

Results indicate that regular physical training modifies the resting autonomous equilibrium: decreases resting heart rate and cardiac output rather than TPR. The two types of left ventricular hypertrophy can be distinguished by the investigation of the E/A quotient as diastolic function is better in the athletes but it is impaired in the hypertensive patients. In the prevention and in the treatment of hypertension dynamic, endurance type exercises are recommended, movements with pressing and vert' high intensity should be avoided.

Key-words: hypertension, regular physical training, prevention

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (2):77–85.

BEVEZETÉS A hypertonia népbetegség, amennyiben általában a civilizált országokban, így hazánkban is a lakosság kb. 20%-át érinti (1, 2). Az életkor előrehaladtával gyakorisága növekszik, 65 év fölött már az emberek fele szenved a hypertonia valamilyen formájában (3).

Jóllehet a hypertoniabetegség létrejöttében nagy szerepe van a genetikai tényezőknek, a betegség realizálódását elősegíthetik helytelen életmódbeli szokások (túlterheltség, gyakori feszültség, túltápláltság, mozgásszegény életmód stb.) is, illetve, bizonyos hasznos életmódbeli változtatásokkal mérsékelni lehet a betegség előfordulását.

A rendszeres testedzés és a vérnyomás, magasvérnyomás-betegség legfőbb kérdései az alábbiakban foglalhatók össze.

1. Hatékony-e a rendszeres edzés a hypertonia megelőzésében és kezelésében?
2. Ha igen, milyen mechanizmus alapján?
3. Hogyan különíthető el a bal kamra edzetségi és a hypertóniás hypertrophiája?
4. Milyen és mennyi sportolás javasolható?
5. Milyen gyógyszerelés mellett lehet sportolni?

Az egyes kérdések az alábbiakban válaszolhatók meg.

1. HATÉKONY-E A RENDSZERES EDZÉS A HYPERTONIA MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN? Mind a megelőzés, mind pedig a gyógyítás kérdésével számos tanulmány foglalkozik. A rendszeres edzésnek a nyugalmi vérnyomásra nincs olyan egyértelmű csökkentő hatása, mint pl. a nyugalmi pulzusszámra. A különböző szerzők véleményei megoszlanak, ám inkább mutatnak a rendszeres edzés pozitív hatására (2).

A megelőzésre a rendszeres edzés jótékony hatását leginkább azok a tanulmányok mutatják, amelyek szerint nagyszámú vizsgált személy munkavégző képessége fordítottan arányos nyugalmi vérnyomásukkal (4). *Montoye és munkatársa, 1972* (5) tanulmányában 1700 16–64 éves férfinél mutatott ki

ilyen összefüggést, de hasonló adatok vannak hosszútávúfutókra (6), iskolás gyerekekre (7), valamint különböző életkorú nőkre is (8, 9). Klasszikus vizsgálat *Paffenbarger és munkatársa, 1983* (10) tanulmánya, amelyben 15000 kollégista vizsgálata alapján kimutatták, hogy azoknál, akik 2000 kcal/hét munkánál kevesebbet dolgoztak, 30%-kal magasabb volt a hypertonia rizikója, *Blair és munkatársa, 1984* (11) vizsgálata alapján pedig másképpen nagyobb a hypertonia előfordulása ülőfoglalkozásúaknál.

Ami a fizikai aktivitás szerepét a hypertonia gyógyításában illeti, a legmeggyőzőbb *Hagberg és Brown, 1995* (12) tanulmánya, amelyben 47 cikket összefoglalva állapítják meg, hogy a hypertóniások 75%-ában mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás 10 Hgmm-t csökken rendszeres testedzésre. A rendszeres edzés kedvező hatásait mutatták ki hypertóniás fiatalokra, serdülőkre is (13, 14). A vélemények általában abban megegyeznek, hogy a rendszeres edzés nélkülözhetetlen az enyhe hypertóniák nem gyógyszeres kezelésében, természetesen más életmódbeli módosítások mellett (táplálkozás, dohányzás, alkohol stb.).

2. HA HATÉKONY A RENDSZERES EDZÉS, AKKOR MILYEN MECHANIZMUS ALAPJÁN? A rendszeres fizikai terhelés több mechanizmuson keresztül valósíthatja meg vérnyomáscsökkentő, megelőző és gyógyító hatását.

Csökkenhet a nyugalmi sympathicus aktivitás, emelkedhet a parasympathicus tónus, érzékenyebbek lehetnek a vérnyomássc szabályozó reflexek, emelkedhet bizonyos értágító anyagok (prostaglandinok, endorfinok, adenozin, atrialis natriureticus peptid stb.) koncentrációja (2, 11, 15). Azokban a betegekben, akiknél elsősorban a magasabb sympathicus aktivitás okolható a magasvérnyomás-betegségért, a fizikai edzés hatékonyabban csökkenti a vérnyomást (16, 17).

Egyértelmű és régi megfigyelés, hogy a rendszeres edzés hatására csökken a nyugalmi pulzusszám. A nyugalmi perctérfogat és teljes perifériás rezisztencia (TPR) tekintetében már nem tehetünk ilyen egységes kijelentést. A régi, klasszi-

1. táblázat. Különböző életkorú nem edzett (NE) és edzett (E) fiúk és férfiak nyugalmi keringési adatai (átlag ± SD)

Korcsoport	N	Pulzusszám (pulzus/min)	Relatív perctérfogat (l/min·m ³)	Relatív TPR (din·s·cm ⁻⁵ /m ³)	Systolés vérnyomás (Hgmm)	Diastolés vérnyomás (Hgmm)
<15 NE	31	79,7 ± 13,2	3,00 ± 0,86	2407 ± 662	113,5 ± 9,9	69,7 ± 10,2
<15 E	193	72,6 ± 10,9^c	2,84 ± 0,76	2585 ± 767	115,2 ± 11,9	71,3 ± 9,5
15–18 NE	16	69,9 ± 11,6	2,15 ± 0,58	4082 ± 1218	138,9 ± 17,5	83,4 ± 10,9
15–18 E	98	62,9 ± 12,0^a	2,25 ± 0,67	3750 ± 1404	129,3 ± 13,3^a	80,2 ± 10,4
19–30 NE	46	76,1 ± 14,3	2,57 ± 0,64	3324 ± 852	134,1 ± 12,2	83,9 ± 9,7
19–30 E	391	60,3 ± 10,3^d	2,15 ± 0,54^d	3847 ± 1018^d	129,0 ± 13,7^a	81,7 ± 10,3
31–45 NE	34	70,6 ± 13,0	2,28 ± 0,53	3844 ± 916	135,1 ± 13,0	89,1 ± 10,8
31–45 E	50	60,9 ± 10,6^d	2,06 ± 0,49	4209 ± 1142	130,3 ± 12,0	88,3 ± 10,3
>45 NE	16	67,4 ± 8,0	2,55 ± 1,16	3927 ± 1360	140,9 ± 17,1	93,1 ± 9,1
>45 E	16	63,2 ± 10,1	2,10 ± 0,49	4233 ± 1381	134,7 ± 17,8	89,1 ± 11,1

TPR: teljes perifériás ellenállás

a: $p < 0,05$, c: $p < 0,01$, d : $p < 0,001$.

Vastagbetűs adatok: szignifikáns különbség az edzett (E) és a nem edzett (NE) csoport között

kus közlemények közül egyes adatok (18) emelkedett nyugalmi perctérfogatot és csökkent TPR-t, mások (19) csökkent perctérfogatot és magasabb TPR-t láttak, több szerző (20-22) pedig változatlan nyugalmi keringési paramétereket írt le rendszeresen edzett emberekből.

A kérdésben saját, régebbi vizsgálataink eredményeire hivatkozunk (23). Nem edzett orvostanhallgatókhoz képest a nagyon edzett, válogatott szinten versenyző TF hallgatóknak alacsonyabb volt az izotópdilúcióval mért nyugalmi perctérfogata, míg az alsóbb osztályban versenyzők nemhogy a kontroll és az edzett érték között lettek volna, hanem ellenkező irányban tolódtak el. A magyarázatban felételeztük, hogy mindkét edzett csoportban fennáll a cardialis hypertrophia, az alsóbb osztályú sportolóknál azonban a reguláció nem olyan finom, elsősorban a parasymphicus beidegzéssel nem rendelkező bal kamra dolgozik fékezetlenül, nagy pulzustérfogatot, emelkedett perctérfogatot okozva. A TPR nyilvánvalóan ellenkező irányban mozdult el: az élsportolóknál magasabb, alsóbb osztályú versenyzőknél alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban, de a vérnyomás mindkét edzett csoportban szignifikánsan a kontrollszint alatt maradt. Hasonló típusú változásokat láttunk a rendszeres edzés átmeneti abbahagyása után is (24, 25).

A nyugalmi keringési paramétereknek ezt a sajátos módosulását, a perctérfogat csökkenését látszanak igazolni jelen vizsgálati adataink is.

Összesen 891 sportoló és nem sportoló fiú és férfi adatait mutatjuk be, akik kétdimenzionálisan irányított M-mód és

Doppler-echocardiographiás vizsgálaton vettek részt (1. táblázat). Hasonló vizsgálatokat sportoló és nem sportoló nőknél is végeztünk, minthogy azonban nálunk nem találtunk szignifikáns különbséget a nyugalmi vérnyomásban, adataikat jelen munkánkban nem ismertettük.

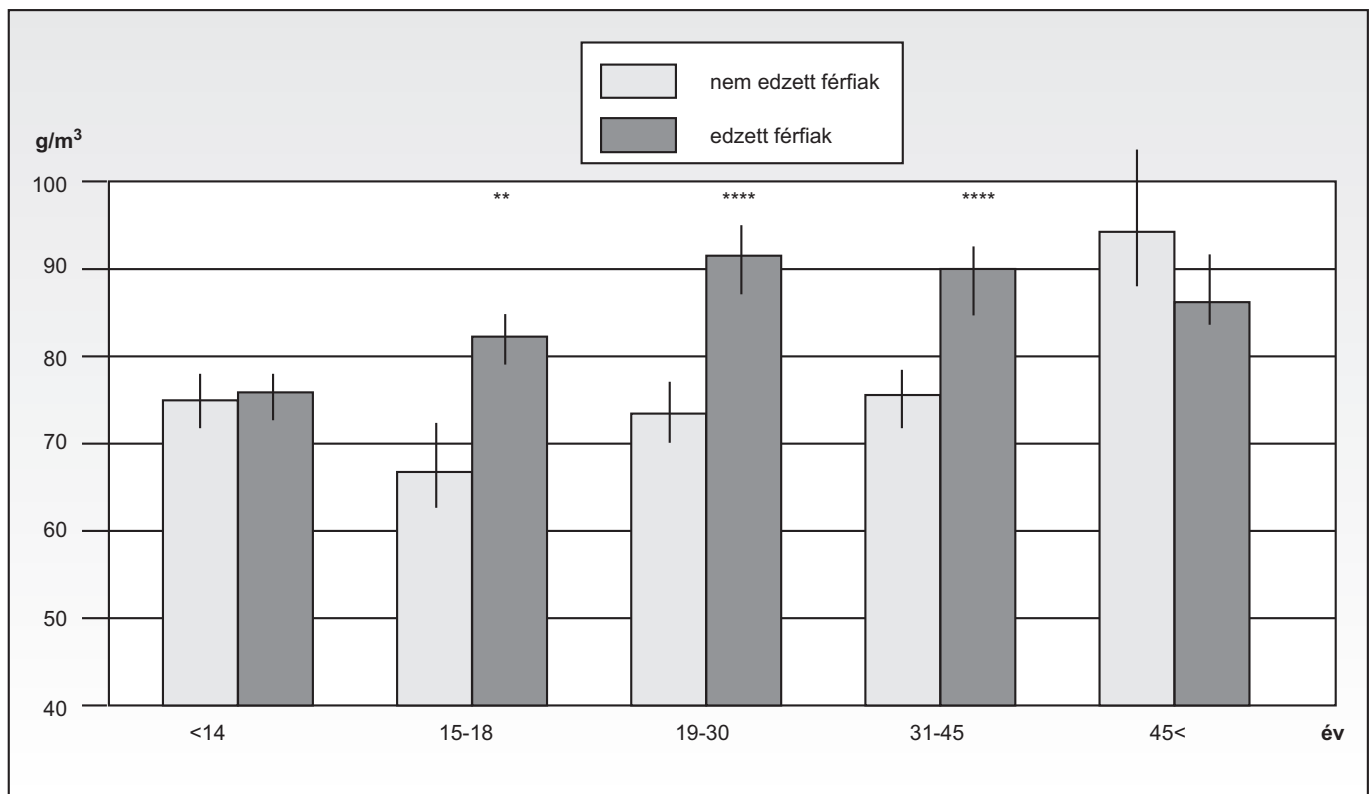
A diastolés és systolés térfogatokat a bal kamra parasternalis rövid átmérőjének köbreemelésével határoztuk meg, a pulzustérfogatot a két térfogat különbsége, a perctérfogatot a pulzustérfogat és a pulzusszám szorzata adta. A bal kamra izomtömegét az ismert képlet segítségével számoltuk ki:

$$LVMM = (TEDD^3 - EDV) \cdot 1,05,$$

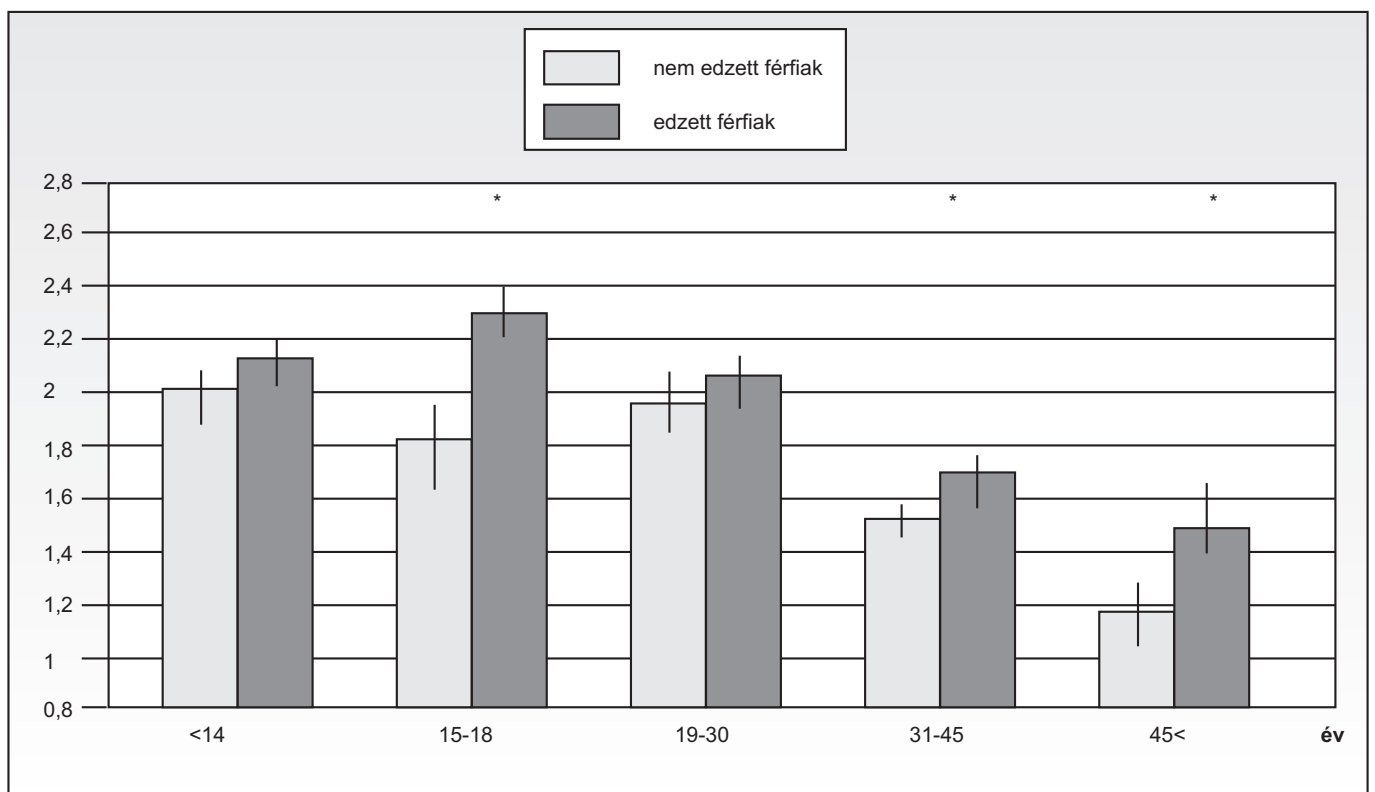
ahol TEDD a bal kamra teljes átmérője (falvastagság + belső átmérő), EDV a bal kamra diastolés térfogata, 1,05 a szívizom sűrűsége (26).

A szív méreteit olyan képletekkel vonatkoztattuk a testméretekre, amelyekben a számláló és a nevező hatványkitevője megegyezik, tehát a térfogatokat és a szív súlyt a testfelület négyzetgyökének a köbével osztottuk (27-30), az így számolt relatív perctérfogattal számoltuk a relatív TPR-t is.

Az edzett csoportokban a nyugalmi pulzusszám egyértelműen alacsonyabb, az edzésbradycardia minden korcsoportban látható. Az echocardiographiás mérések alapján becsült perctérfogat inkább csökkent értéket mutatott, a különbség éppen a versenyzői korosztályban volt szignifikáns. A relatív TPR csak kisebb mértékben növekedett, a különbség csak a versenyzői korosztályban volt szignifikáns. Mindennek ered-



1. ábra. A bal kamra relatív izomtömege nem edzett és edzett férfiakban (átlag \pm SEM) (** $p < 0,02$; **** $p < 0,001$)



2. ábra. Az E/A hányados nem edzett és edzett férfiakban (átlag \pm SEM) (* $p < 0,05$; *** $p < 0,01$)

ményeképpen a vérnyomás a mi vizsgálatainkban is alacsonyabbnak bizonyult az edzett csoportokban, a különbség az ifjúsági és a fiatal felnőtt csoportok systolés értékeiben volt szignifikáns (1. táblázat).

3. HOGYAN KÜLÖNÍTHETŐ EL AZ EDZETTSÉGI ÉS A HYPERTONIÁS HYPERTROPHIA? A harmadik kérdés komoly diagnosztikai jelentőségű, hiszen edzetteknel, sportolóknál a balkamra-hypertrophiát edzettségi jelnek tekintjük és örömmel üdvözljük, míg hypertoniánál a betegség súlyosbodását jelzi.

Vizsgálatainkban a balkamra-hypertrophia valóban fennállt: a gyermek és a 45 év fölötti korosztályt kivéve mindenütt szignifikánsan magasabb volt a relatív LVMM (1. ábra).

A physiologiás és pathologiás hypertrophia elkülönítésében több összefoglaló mű szerint több tényezőt vehetünk figyelembe, mint a hypertrophia kifejlődésének mechanizmusát, etiológiáját, a kamrafal morfológiáját, a kialakult változások reverzibilitását (31, 32).

Vizsgálatunkban legfontosabbnak és legegyszerűbbnek a diastolés funkcióra vonatkozó jeleket találtuk, ami azért is látszik érdekesnek, mert különböző kóros állapotokban a balkamra-hypertrophia törvényszerűen vezet a diastolés funkció romlásához.

A bal kamrai telődés korai és késői fázisában mért csúcsebességek aránya, az E/A hányados romlása egyértelműen mutatja a diastolés funkció romlását akár az életkor előrehaladtával (33, 34), akár bizonyos kóros esetekben (35, 36).

A különböző irodalmi adatok nem teljesen egyeznek meg abban, hogy a rendszeres edzés okoz (37, 38), vagy nem okoz (39–41) javulást fiatal felnőtt életkorban, és ugyancsak különböznek a vélemények abban, hogy idősebb korban jobb diastolés funkció tapasztalható fizikailag aktív életet élő emberekben (42, 43) vagy nem (44, 45).

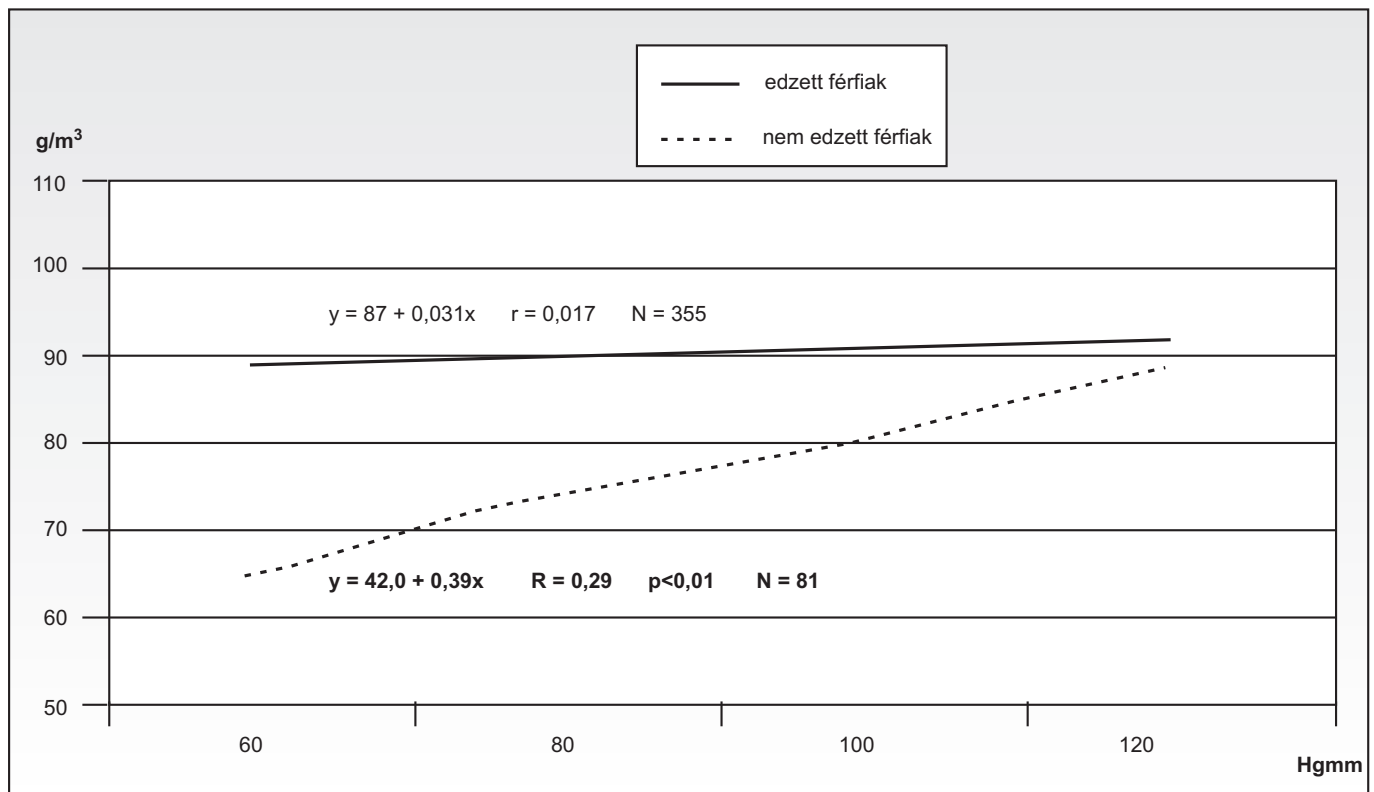
Saját vizsgálati anyagunkban a diastolés funkció nemhogy rosszabb lenne a sportoló csoportokban, hanem inkább jobbnak látszik, a serdülő és a két idősebb csoportban szignifikánsan magasabb értékeket látunk. Eredményeink szerint tehát a rendszeres edzés hatására kialakult hypertrophia fiatalokban biztosan nem rontja, idősebb korban pedig javítja a diastolés telődést (2. ábra).

A rendszeres edzés hatására kialakuló, edzettségi hypertrophia alapvetően más jellegűt mutatják azok az összefüggések is, amelyek a vérnyomás, a balkamra-hypertrophia és a diastolés funkció összefüggéseit edzett emberekben és egészséges nem edzettekben mutatják.

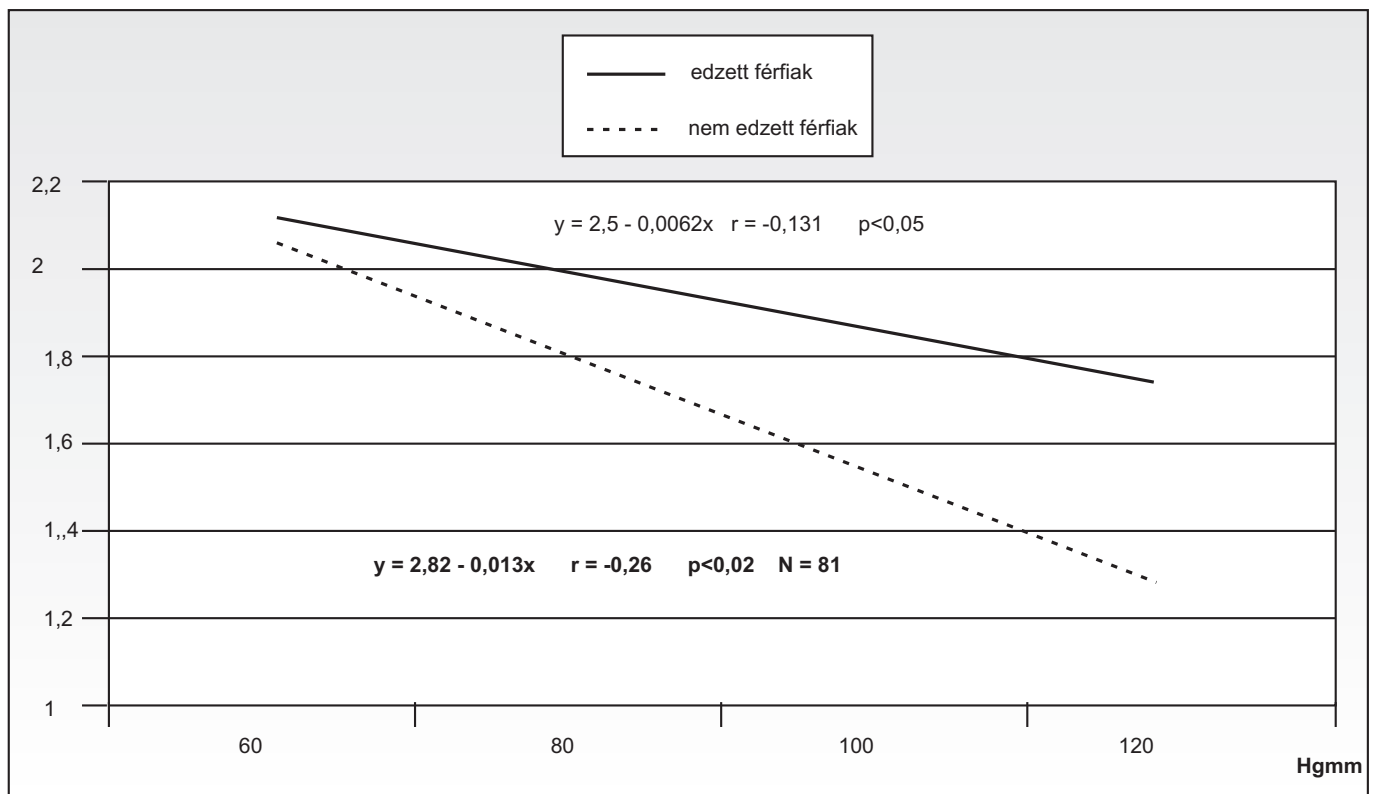
19–59 éves nem edzett férfiakban a diastolés vérnyomással korrelálva nő a relatív LVMM, edzett férfiakban nem (3. ábra).

19–59 éves nem edzett férfiakban a diastolés vérnyomással csökken az E/A, edzett férfiakban jóval kevésbé (4. ábra).

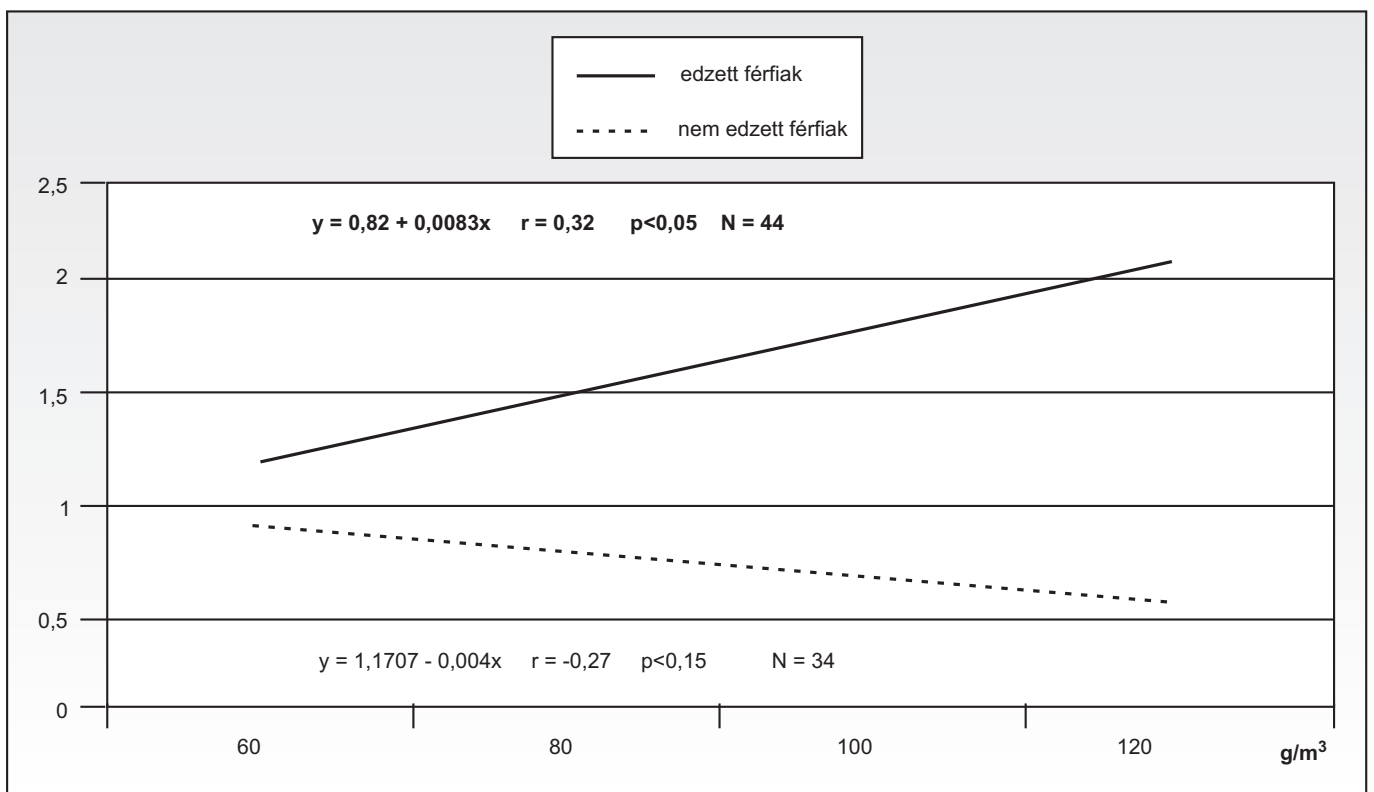
35 évesnél idősebb nem edzett férfiakban a relatív LVMM, azaz a balkamra-hypertrophia függvényében az E/A hányados enyhe, nem szignifikáns csökkenést mutat, ugyanakkor azonban edzett férfiakban szignifikáns növekedést látunk (5. ábra).



3. ábra. A bal kamra relatív izomtömege a diastolés vérnyomás függvényében felnőtt (19–59 éves) férfiakban (vastagbetűs egyenlet: szignifikáns regresszió)



4. ábra. Az E/A hányados a diastolés vérnyomás függvényében felnőtt (19–59 éves) férfiakban (vastagbetűs egyenlet: szignifikáns regresszió)



5. ábra. Az E/A hányados a bal kamra relatív izomtömegének függvényében 35 évesnél idősebb férfiakban (vastagbetűs egyenlet: szignifikáns regresszió)

4. MILYEN ÉS MENNYI TESTEDZÉS JAVASOLHATÓ? A sport, testedzés programjának megválasztásában alapvetően három kérdésre kell választ adnunk:

- mennyi sportmozgást javasoljunk,
- milyen legyen a sporttevékenység intenzitása, és
- milyen típusú mozgást, végezzünk, milyen sportot válasszunk?

Más elvek vonatkoznak a hipertonia megelőzése érdekében végzett testedzésre, és mások a gyógyító jellegű gyakorlatokra.

A megelőzésre vonatkozó elvek nem különböznek az általános szabályoktól, amelyek az egészséges életmódra, a mozgásszegény életmód hátrányos következményeinek elkerülésére érvényesek.

Sportoljunk minél többet. Figyelembe véve az átlagos napi energiafelvétel és az energiafelhasználás között a különbséget, ez napi 500–600 kilokalóriát, azaz kb. 1 órás intenzív testedzést jelent. Ideális tehát, ha hetenként minimum 5–6 órát sportolunk. A szervezet, elsősorban a mozgás szervrendszerének teherbíró képessége azonban az életkorral csökken, a 30. életév fölött tehát kb. 10 évente heti 1 órával csökkenhet a „kötelező” heti mozgás mennyisége, azaz 40 éves korban kb. 4–5, 50 évesen 3–4, 60 évesen heti 2–3 óra mozgás javasolt.

Az ajánlott mozgásmennyiségek intenzív mozgást jelentenek. A maximális pulzusszám kb. 200 – életkor körül legyen, a munkapulzus legyen ennek kb. 80%-a. Ha a mozgás intenzitása ennél enyhébb, a mennyiségnek kell többnek lenni.

A testedzés, sport mint kezelés az életmódváltoztatás részeként gyógyszeres kezelés nélkül csak az enyhe hipertóniában jön számításba (2, 11, 46).

Ami az elvégzendő munka mennyiségét illeti, nem látunk különbséget az előzőekben kifejtettektől. Lényeges különbség azonban, hogy a munka intenzitásának alacsonyabbnak kell lenni.

Más képletekkel célszerű számolni. Először célszerű a munkapulzusszámot a

$$(220 - \text{életkor}) \cdot 0,7$$

képlet szerint beállítani. Kb. három hónapos eredményes rendszeres edzés, terheléshez való alkalmazkodás után lehet növelni az intenzitást a

$$(220 - \text{életkor}) \cdot 0,8$$

értékre, a

$$(220 - \text{életkor}) \cdot 0,9 \text{ képlet}$$

szerint kiszámolt terheléses pulzusszám már az egészséges emberek értékeinek felel meg.

Olyan embereknél, akik nem szoktak a fizikai munkához, fokozatosan, minimális munkából kiindulva kell a terhelést felépíteni. Az edzésprogram kezdetén elegendő néhány perces gyakorlatokat végeznünk, helyes azonban, ha ezt naponta többször megismételjük. Hívjuk fel a betegek figyelmét, hogy hagyják abba a munkát, ha valami szokatlant, fenyegetőt éreznek, mint pl. szokatlan diszkomfort érzést a mellkasban, szédülést, émelygést, fokozódó fejfájást, kapkodó légzést, légszomjat stb.

Hasznos és célszerű a terhelés intenzitását ergometriás laboratóriumban, EKG- és vérnyomáskontroll mellett beállítani kerékpár vagy futószőnyeg ergométeren. Különösen ajánlható ez 40 évesnél idősebb, terheléshez nem szokott embereknél, panaszokkal jelentkező betegeknek pedig kötelező (2).

Arra kérdésre, hogy milyen sportot üzzünk, tájékoztató lehet a vérnyomás értéke az általunk vizsgált sportolóknál, 2. táblázatunkban a systolés vérnyomás sorrendjében mutatjuk be az egyes sportágak versenyzőinek értékeit.

A diastolés vérnyomást is figyelembe véve csak a body builderek, súlyemelők és a kerékpárosok vérnyomása volt magasabb, mint a kontrollértékek. Előző tapasztalatok és mások megfigyelései alapján nem meglepő, hogy a statikus terheléssel járó sportágakban (body building, súlyemelés) a legmagasabb a vérnyomás, és feltűnő, hogy az erőt igénylő, de mozgással járó sportágakban (karate, cselgáncs, torna) nem látunk emelkedett vérnyomást.

Bizonyos mértékben meglepő a kerékpárosok magasabb vérnyomása, feltehetően ennek oka, hogy a versenykerékpárosok edzés és verseny alatt gyakran mennek hegynek felfelé, ami préseléssel, tehát vérnyomásemelkedéssel jár.

Adataink szerint is, mások megfigyelései szerint is tehát elsősorban dinamikus, állóképességi típusú munkát javasolunk, de tartózkodni kell a túlzott erőlködéstől, préseléssel járó gyakorlatoktól.

A dinamikus edzés, a dinamikus sportmozgás alatt növekszik a szív perctérfogata, gyorsul a keringés, de tágulnak a perifériás erek. Ennek következtében emelkedik a systolés, de csökken a diastolés vérnyomás. Statikus terhelésre, préseléses gyakorlatoknál azonban a systolés vérnyomás emelkedése együtt jár a diastolés vérnyomás emelkedésével.

A rendszeres edzés hasznos hatásai tehát nem elsősorban az erőedzés hatására alakulnak ki.

Bizonyos mennyiségű erőedzés azonban hasznos lehet: növeli a munkavégző képességet, segít megelőzni a tartáshibák kialakulását, segít megtartani a szervezet előnyös külalakját, szerepe van az időskori osteoporosis megelőzésében (47, 48). Mindenképpen ajánlanunk kell azonban, hogy sporttevékenységünk nagyobb része, 60–80%-a álljon dinamikus gyakorlatokból, az erőgyakorlatok programjában pedig ajánlatos kis ellenállású, nagy ismétlésszámú gyakorlatokat választani.

Talán a leggyakrabban javasolt sportág az egészség megőrzése, különböző betegségek elkerülése szempontjából az úszás. A magasvérnyomás-betegséggel kapcsolatban azonban bizonyos fenntartások merülnek fel, ugyanis egyes megfigyelések szerint úszóknál, vízilabdázóknál gyakoribb a magasabb nyugalmi vérnyomás (49, 50).

Az úszásnak valóban vannak olyan hatásai, amelyek létrehozhatnak nagyobb vérnyomásemelkedést, és ez kiterjedhet a diastolés vérnyomásra is. Ilyen tényezők a vízszintes testhelyzet, a vízköpeny nyomása, ami megakadályozza a perifériás ellenállás csökkenését.

Emelkedik a vérnyomás, ha nem ideális a víz hőmérséklete: a meleg víz a szív munkáját fokozza, a hideg a perifériás ereket szűkíti. Ugyancsak emelkedik a vérnyomás, ha az úszás préseléses elemeket tartalmaz: pl. kezdők erőlködése, a légzés visszatartása, túl nagy intenzitású úszás esetén.

Mínthogy azonban az úszás más szempontokból (mozgásszervek kíméletes terhelése, kellemes környezet stb.) rendki-

2. táblázat. Fiatalfelnőtt (19–30 év) sportolók nyugalmi vérnyomása (átlag ± SD)

Sportág	N	Systolés vérnyomás (Hgmm)	Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Body building	3	141,7 ± 7,6	96,7 ± 2,9
Kerékpár	23	141,1 ± 20,5	86,1 ± 13,8
Súlyemelés	25	136,4 ± 14,2	90,8 ± 10,1
Kajak-kenu	20	136,0 ± 10,3	83,8 ± 10,4
Nem edzett	46	134,1 ± 13,7	83,9 ± 10,3
Kézilabda	22	132,5 ± 13,0	79,1 ± 11,6
Labdarúgás	43	131,0 ± 12,1	79,4 ± 11,3
Vízilabda	71	130,1 ± 14,8	83,3 ± 9,0
Karate	5	128,0 ± 9,1	83,0 ± 7,6
Öttusa	12	127,9 ± 5,8	82,9 ± 7,8
Triatlon	16	127,8 ± 11,8	77,8 ± 7,5
Röplabda	6	125,8 ± 4,9	83,3 ± 4,1
Sprint-ugrás	31	124,2 ± 11,4	80,0 ± 11,3
Gyorskorcsolya	11	124,1 ± 8,3	83,2 ± 7,2
Közép-, hosszútávfutás	38	123,4 ± 12,3	80,6 ± 8,4
Kosárlabda	15	122,0 ± 8,0	76,7 ± 4,9
Torna, műugrás	12	121,3 ± 8,6	74,3 ± 7,8
Cselgáncs	13	120,4 ± 12,3	81,5 ± 7,7

vül előnyös, a magas vérnyomás megelőzése és kezelése sportprogramjában sem kell lemondanunk róla. Inkább azoknak javasolható, akik otthon érzik magukat a vízben, több úszásnemet tudnak váltogatni, és fordítsunk gondot a fokozott ellenőrzésre.

Mindent figyelembe véve hasznos, ha sportprogramunk változatos. Szerencsés, ha többféle sportban tudjuk kedvünket lelni, és ezeket a különböző alkalmak, pl. évszakok szerint váltogatni.

Végezetül még egy alapvető követelményt kell hangsúlyoznunk: a sport, a mozgás szerezzon örömet, jelentsen lelki felüdülést! A különböző sportmozgások széles tárházából mindenki választhat olyan mozgást, alkalmat, társaságot, környezetet, ami ízlésének megfelel, nehogy a sport, mozgás kötelezettsége újabb terhet jelentsen kötelezettségektől, feladatoktól túlterhelt világunkban.

5. HOGYAN EGYEZTETHETŐ ÖSSZE A HYPERTONIA GYÓGYSZERES KEZELÉSE A TESTEDZÉSSEL? Súlyosabb hipertonia esetén az életmódbeli változtatások már nem vezetnek javulásra, gyógyszeres kezelésre van tehát szükség. A rendszeres sport, a mozgás azonban ilyenkor is jótékony hatású, a lehetőségekhez képest azonban össze kell hangolnunk a testmozgást a gyógyszeres kezeléssel, szerencsés, ha olyan kezelést választunk, ami lehetővé teszi a sportolást.

A különböző összefoglaló közlemények szerint (2, 3, 48) a legtöbb antihypertensív szer mellett csak nagyon óvatosan, megszorításokkal lehet sportolni. A béta-blokkolók, centrális alfa-agonisták csökkentik a szív teljesítményét, megnehezítik a terheléshez való alkalmazkodást, a kalciumcsatorna-blokkolók esetleg orthostaticus zavarokat okozhatnak, a diureticu-

mok felboríthatják a só- és vízháztartást. A különböző adatok azonban megegyeznek abban, hogy az ACE-inhibitorok és az angiotenzin-II- receptor-antagonisták nem zavarják a terheléshez való alkalmazkodást. Olyan betegeknél tehát, akiknél ezzel a szerrel a vérnyomást egyensúlyban lehet tartani, javasolt a sportolás, illetve olyan betegeknél, akiknél egyéb szempontból ez lehetséges, érdemes ezt a kezelést alkalmazni és mellette megengedni a rendszeres testedzést.

IRODALOM

1. Farsang Cs. A hipertonia kézikönyve. Medintel, Budapest, 2000.
2. Jákó P. A sportorvoslás alapjai. Print City Kiadó és Nyomda Kft. Sároboz, 1998.
3. Torres HA, Fratiglioni L, Lindberg J, Winblad B. Hypertension in the elderly population: prevalence data from an urban area in Sweden. *Aging Clin Exp Res* 1994; 6:249-255.
4. Bove AA, Sherman C. Active control of hypertension. *Physic Sportsmed* 1998; 26:45-53.
5. Montoye HJ, Metzner HL, Keller JB. Habitual physical activity and blood pressure. *Med Sci Sports* 1972; 4:175-181.
6. Hagberg JM, Allen WK, Seals DR, et al A hemodynamic comparison of young and older endurance athletes during exercise. *J Appl Physiol* 1985; 58:2041-2046.
7. Hofman A, Walter HJ, Connelly PA, et al Blood pressure and physical fitness in children. *Hypertension* 1987; 9:188-191.
8. Fokom AR, Prineas RJ, Kaye SA, et al Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990; 21:701-706.
9. Reaven PD, Barrett-Connor E, Edelman S. Relation between leisure-time physical activity and blood pressure in older women. *Circulation* 1991; 83:559-565.

10. Paffenbarger RSJr, Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Amer J Epidemiol* 1983; 117:245-257.
11. Blaire SN, Goodyear NN, Gibbons LW, et al Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 1984; 252: 487-490.
12. Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 296-302.
13. Dlin R. Blood pressure response to dynamic exercise in healthy and hypertensive youths. *Pediatrician* 1986; 13: 34-43.
14. Hagberg JM, Goldring D, Ehsani AA, Heath GW, Hernandez A, Schechtman K, Holloszy JO. Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents. *Am J Cardiol* 1983; 52:763-768.
15. Buckworth J, Convertino VA, Cureton KJ, Dishman RK. Increased finger arterial blood pressure after exercise detraining in women with parental hypertension: autonomic tasks. *Acta Physiol Scand* 1997; 160:29-41.
16. Fitzgerald W. Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J* 1981; 282:542-544.
17. Hanson JH, Nedde WH. Preliminary observations on physical training for hypertensive males. *Circ Res (Suppl I)* 1970; 27:49-153.
18. Bevegård BS, Holmgren A, Jonsson B: Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963; 57:26-50.
19. Saltin B, Blomquist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB: Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968; 38 Suppl. 7:1-78.
20. Heiss HW, Barmeyer J, Wink K, Hell G, Cerny FJ, Keul J, Reindell H. Studies on the regulation of myocardial blood flow in man. I. Training effects on blood flow and metabolism of the healthy heart at rest and during standardized heavy exercise. *Basic Res Cardiol* 1976; 71:658-675.
21. Howald H, Maire R, Heierli B, Follath F: Echokardiographische Befunde bei trainierten Sportlern. *Schweiz med Wschr* 1977; 107:1662-1666.
22. Ekblom E,strand P-O, Saltin B, Stenberg J, Wallström B: Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol* 1968; 24:518-529.
23. Pavlik G, Molnár Gy, Farsang Cs, Frenkl R. Cardiac output and total peripheral resistance in athletes and in non-athletes at rest. *Acta Physiol Hung* 1980; 55:13-18.
24. Pavlik G. Effects of physical training and detraining on resting cardiovascular parameters in albino rats. *Acta Physiol Hung* 1985; 66:27-37.
25. Pavlik G, Bachl N, Wollein W, Lángfy Gy, Prokop L. Resting echocardiographic parameters after cessation of regular endurance training. *Int J Sports Med* 1986; 7:226-231.
26. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
27. Pavlik G, Olexó Zs, Frenkl R. Echocardiographic estimates related to various body size measures in athletes. *Acta Physiol Hung* 1996; 84:171-181.
28. Pavlik G, Olexó Zs, Osváth P, Sidó Z, Frenkl R. Echocardiographic characteristics of male athletes of different age. *Br J Sports Med* 2001; 35:95-99.
29. George KP, Gates PE, Whyte G, Fenoglio RA, Lea R. Echocardiographic examination of cardiac structure and function in elite cross trained male and female Alpine skiers. *Br J Sports Med* 1999; 33:93-98.
30. George KP, Gates PE, Birch KM, Campbell IG. Left ventricular morphology and function in endurance-trained female athletes. *J Sports Sci* 1999; 17:633-642.
31. Pelliccia A, Maron BJ. Outer limits of the athlete's heart, the effect of gender, and relevance to the differential diagnosis with primary cardiac diseases. *Cardiol Clin* 1997; 15:381-396.
32. Richey PA, Brown SP. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. *J Sports Sci* 1998; 16:129-141.
33. Bryg RJ, Williams GA, Labowitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol* 1987; 59:971-974.
34. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977; 56:273-278.
35. Sartori MP, Quinones MA, Kuo LC. Relation of Doppler-derived left ventricular filling parameters to age and radius/thickness ratio in normal and pathological states. *Am J Cardiol* 1987; 59:1179-1182.
36. Szlachcic T, Tubau JF, O'Kelly B, Massie BM. Correlates of diastolic filling abnormalities in hypertension: a doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1990; 120:386-391.
37. Matsuda M, Sugishita Y, Koseki S, Ito I, Akatsuka T, Takamatso K. Effect of exercise on left ventricular diastolic filling in athletes and nonathletes. *J Appl Physiol* 1983; 55:323328.
38. Möckel M and Störk T. Diastolic function in various forms of left ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo. *Int J Sports Med* 1996; 17: S 184-S 190.
39. Pearson AC, Schiff M, Mrosek D, Labovitz AJ, Williams GA. Left ventricular diastolic function in weight lifters. *Am J Cardiol* 1986; 58:1254-1259.
40. Fagard RH, van den Broeke C, Bielen E, Vanhees L, Amery A. Assessment of stiffness of the hypertrophied left ventricle of bicyclists using left ventricular inflow Doppler velocimetry. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1250-1254.
41. Missault L, Duprez D, Jordaens L, Buyzere M, Bonny K, Adang L, Clement D. Cardiac anatomy and diastolic filling in professional road cyclists. *Eur J Appl Physiol* 1993; 66:405-408.
42. Takemoto KA, Bernstein L, Lopez JF, Marshak D, Rahimtoola SH, Chandraratna PA. Abnormalities of diastolic filling of the left ventricle associated with aging are less pronounced in exercise trained individuals. *Am Heart J* 1992; 124:143-148.
43. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton IR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993; 88:116-126.
44. Schulman SP, Lakatta EG, Fleg JL, Lakatta L, Becker LC, Gerstenblith G. Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol* 1992; 263:H1932-H1938.
45. Fleg JL, Shapiro EP, O'Connor F, Taube J, Goldberg AP, Lakatta EG. Left ventricular diastolic filling performance in older male athletes. *JAMA* 1995; 276:1371-1375.
46. Apor P. A hypertoniások gyógyítása fizikai aktivitással *Hypert Nephrol* 1997; 1:172-176.
47. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, Fagard R. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med* 1996; 17:415-422.
48. Orbach P, Lowenthal DT. Evaluation and treatment of hypertension in active individuals. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30 Suppl:S354-5366.
49. Dlin R, Dotan R, mbar O, Rotstein A, Jacobs I, Karlsson J. Exaggerated systolic blood pressure response to exercise in a water polo team. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16:294-298.
50. Lehmann M, Keul J. Prevalence of hypertension in 810 male sports men. *Z Kardiol* 1984; 73:137-141.

Tévhittek (csapdák) a diureticus kezelésben

Pitfalls in the treatment with diuretics

Radó János

Levelezési cím:
Radó János
1065 Budapest, Hajós u. 25.

ÖSSZEFOGLALÁS Amióta sok, különböző fajta diureticumot előállítottak, a diureticumokkal kapcsolatos tévhittek (csapdák) száma is növekedett. Közleményünkben felsorolunk ezen tévhittek közül néhányat, egyeseket elemzünk és megbeszélünk. A tévhittek többségét a diureticumrezisztencia és a diureticus kezelés és káliumanyagcsere tárgyköréből merítettük. A szerző tapasztalata szerint különösen sok veszedelmet hordoz a betegellátásban a következő három, tévhitre alapozott gyakorlat: a thiazid és furosemid diureticum kombinálásának elmulasztása refractaer oedemában, a forszírozott diuresis és a multifaktoriális hyperkalaemiára vezető gyógyszerkombinációk kritikátlan alkalmazása. Reméljük, hogy a diureticus kezelés tévhittei egy részének áttekintése révén, bizonyos félreértések kiküszöbölésével, betegünk kezelése biztonságosabbá válhat.

Kulcsszavak: tévhittek, diureticumok, thiazid, furosemid, kálium megtakarító diureticumok, diureticumrezisztencia, kálium, multifaktoriális hyperkalaemia

SUMMARY Since many classes of diuretics are manufactured, the number of pitfalls concerning the use of diuretics also increased. In this report a series of pitfalls are listed, and some of these are analyzed and discussed. The bulk of pitfalls emerged from the topics of the diuretic resistance and the diuretic treatment and potassium metabolism. According to the experiences of the author the following three practices, as consequences of pitfalls represent a special danger in the treatment of patients: the lack of combining of the thiazide and furosemide diuretics in the therapy of refractory edema, the so-called forced diuresis and the careless administration of certain drug combinations leading to multifactorial hyperkalaemia. We do hope that by the elimination of certain misunderstandings, by reviewing some of the pitfalls of the diuretic treatment, a more safe therapeutical approach can be achieved for our patients.

Key-words: pitfalls, diuretics, thiazide and furosemide potassium sparing diuretics, diuretic resistance, potassium, multifactorial hyperkalaemia

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (2):86–96.

BEVEZETÉS A diureticumokat eredeti céljuk szerint szív-, máj-, vese- és egyéb betegségekkel járó vizenyős állapotokban használjuk, de nem ritkán oedemától mentes rendellenességekben (hypertonia, hypercalcuria, bikarbonátvesztés, nephrogen diabetes insipidus) is alkalmazásra kerülnek (1, 4, 5, 54-58, 72, 79). A diureticus kezelés biztosan sokkal egyszerűbb volt 1958 előtt, amikor csak egyetlen, a „higanyos diureticum” létezett, bár már abban az időben is sokat foglalkoztak (a talán mindmáig megoldatlan) kérdéssel, a diureticumrezisztenciával (11, 47, 48). Némileg tájékoztat a prob-

léma korabeli és jelen volumene felől, hogy évtizedekkel e gyógyszereknek a gyógyszerpiacról való kivonása után, a medline-pubmed adatbázisban a „mercurial diuretics” hívószóra 657 cikkidézett jelenik meg, míg az általánosabb „diuretics” hívószóra 70 904. A higanyrezisztencia áttörésére alkalmazott egyes eljárások megállták az idő próbáját és elméletileg is evidenciáknak bizonyultak (pl. a „savanyítás” ammónium-klorid alkalmazásával), más eljárások, a saját idejükben hatásosnak bizonyultak, de a későbbiekben a mellékhatások miatt már kockázatosnak látszottak (pl. a potenciózás

kortikoszteroidokkal), és végül a próbálkozások közül egyesek fennmaradtak a higanyos diureticumok kivonulása után is, és – bár tévedések voltak – megrögzödtek s a továbbiakban úgy tekintjük ezeket mint **tévHITEK(et)** (pl. a diureticum hatásosságának megszüntetésére só adása). Úgy gondoltuk, hasznos lehet, ha áttekintünk néhány diureticumokkal kapcsolatos tévhitet.

TÉVHITEK CSOPORTOSÍTÁSA ÉS FELDOLGOZÁSA A diureticumokkal kapcsolatos tévHITEKET az *1. táblázatban* soroltuk fel, „tévhit”, „valóságos helyzet”, „tévhit következménye” összeállításban, amit irodalmi hivatkozásokkal is kiegészítettünk. Dolgozatunk tárgyának alapja a „diureticumok hatásmódja” a *2. táblázatban* szerepel. A tévHITEK közül azokat a fontosabbakat, melyek megítélésünk szerint az életlani és farmakológiai hátteret illetően az *1. táblázatban* való részletezésen túlmenő elemzésre és megbeszélésre is igényt tarthatnak, szövegesen is feldolgoztuk. Ezek közé tartozik a **13 tévhit a diureticumrezisztencia** fejezetben (II–VII, XXX–XXXVI sz. tévHITEK az *1. táblázatból*) és a **14 tévhit a diureticus kezelés és a káliumanyagcsere** fejezetben (VIII–XI., XII–XV., XVIII., XXI–XXIII., XXV., LX. sz. tévHITEK az *1. táblázatból*, beleértve a „kálium”, „káliummegtakarító diureticumok”, „hypokalaemia”, „hyperkalaemia”, „ACE gátló + spironolacton” témákat, melyek a *4. táblázatban* láthatók.)

A diureticumrezisztencia tévHITEINEK tárgyalásához segítség a *3. táblázat*, melyben a diureticumrezisztencia mai gyakorlati (klinikai és terápiás) szemlélete van feltüntetve. És végül az áttekintés megkönnyítésére, a tévHITEKET „tévhit témákba” csoportosítottuk a *4. táblázatban*. Megjelöltük, hogy a *4. táblázatban* szereplő „tévhit téma” tagjai az *1. táblázatban* mely (római) számok alatt lelhetők fel, és a rájuk vonatkozó szakirodalom az irodalmi hivatkozásokban mely (arab) számok alatt található.

MEGBESZÉLÉS

A DIURETICUMREZISZTENCIA A refractaer oedema kezelése főként a furosemid (pontosabban a kacsdiureticumok, bumetanid, torasemid, piretanid, ethacrynsav stb. (1, 4–6, 28, 30, 33, 44, 54–59, 72, 73, 75, 78, 79/)) alkalmazásán nyugszik (*1. táblázat*, II., XXX–XXXV; 2. és *3. táblázat*). Tudnunk kell, hogy a furosemid dózis–hatás görbéje meredek, azaz az adag viszonylag kicsi emelésére jelentősen fokozódó diureticus választ kapunk. Ez teljesen eltér a thiazid vegyületek „lapos” dózis–hatás görbájától, mert ott jelentékeny adagemelésre csupán kissé növekszik a diuresis. Ebből az következik, hogy a furosemid esetében minden egyes betegen ki lehet (és ki kell) titrálni a legkisebb hatékony és a cél eléréséhez szükséges adagot. Diureticumrezisztenciában (*1. táblázat*, XXXIII., XXXV.) „tévhit”, hogy egyfajta adagolás (pl. 400 mg) a megoldás (*1. táblázat*, II). Némileg tájékoztat az egyes kórállapotokat jellemző rezisztenciafokról és annak farmakológiai megoldásáról a *3. táblázat*. Ebben diureticumkombinációk is szerepelnek, és ezért célszerű átgondolnunk a különböző diureticumok sajátosságait, támadáspontját, hatásmódját, a kombinációk elveit és következményeit (15). Az alábbiakban röviden áttekintենk a diureticumok tubularis hatására vonatkozó fontosabb adatokat (*2. táblázat*). A proxi-

malis tubulusra hatnak a karboanhidráz-gátlók, a distalis nephronra az összes többi vegyület, az osmoticusak, a „kacs”-diureticumok, a thiazidok és a káliummegtakarítók. A diureticumok által befolyásolt transzport mechanizmusok a proximális tubulusban a Na-H antiporter, a Henle-kacsban a Na-K-2Cl kotranszporter, a distalis tubulusban a Na-Cl kotranszporter, a gyűjtőtubulusban a „Na-csatornák”, illetve a Na-K és Na-H ioncserélő mechanizmusok (1, 4, 5, 12, 14, 15, 31, 59, 72, 74, 78, 79). A spironolacton az aldosteron kompetitív antagonistája, az amilorid és triamteren aldosteron nélkül is hat (2, 14, 16, 18, 20–26, 29, 38, 41–43, 49, 50, 53, 69–71, 76, 77). A maximális teljesítőképesség (az időegység alatt kiválasztott nátrium mennyisége) alapján a kacsdiureticumok erősek (1, 4–6, 28, 30, 33, 44, 54–59, 72, 73, 75, 78, 79), a thiazidok közepesek (4–6, 8–10, 12, 27, 37, 40, 45, 54–58, 79), a káliummegtakarítók gyengék (18–25, 29, 38, 41–43, 49, 50, 53–59, 68–71, 77). Klinikai szempontból azonban ez a felosztás nem ideális. A hatékonyságba ugyanis jelentősen belejátszik a diureticumok hatástartama is. Egészséges egyéneken a kacsdiureticumok ultrarövid hatástartamúak (2 óra vagy kevesebb), míg a thiazidok hatástartama lehet rövid (hydrochlorothiazid, 8–12 óra), közepesen hosszú (bendroflumethiazid, polythiazid, indapamid, 24–48 óra) vagy hosszú (chlorthalidon, 72 óra). Ha figyelembe vesszük, hogy a diureticumok hatására kiürített nátriummennyiség hogyan viszonylik a diureticum nélkül azon szakaszon visszaszívódó nátriummennyiséghez, akkor kitűnik, hogy a proximálisan ható szerek (acetazolamid) a „gyengék” és a distalisabban hatók az „erősek” (*lásd 2. táblázat*).

A kacsdiureticumok (1, 4–6, 28, 30, 33, 44, 54–59, 72, 73, 75, 78, 79) fő hatásukat a Henle-kacs felszálló szárában, annak vastag segmentumában fejtik ki, a Na⁺-K⁺-2Cl kotranszport rendszer gátlásával. Hatnak (kissé) a proximális tubulusra is, egyrészt mint „karboanhidráz-gátló diureticumok”, másrészt egyéb (pontosan azonban nem ismert) módon is. Sőt, van egy gyenge hatásuk a thiazid vegyületek hatásának helyén, a Na⁺-Cl kotranszportra is. Fokozzák a nátrium, kálium, klorid, hidrogén, foszfát, kalcium és magnézium ürítését (*2. táblázat*). A szabad víz reabsorptiót és szabad víz kiválasztást egyaránt csökkentve mind a koncentráció, mind a hígító működést gátolják. Ezen utóbbi tulajdonságaik alapján lehetett élettani módszerekkel „feltérképezni” támadáspontjukat (45).

A sikeres intermittáló diureticumadagolás kivitelezéséhez, néhány furosemidre jellemző klinikai-farmakológiai sajátosságot érdemes figyelembe venni (74):

1. A furosemid akkor is fokozza alkalmazása után a sóretentiót, ha az általa okozott volumendepletiót só infúzióval éppen kivédjük, vagy ha a beteg normális (200 mmol/nap), illetve ennél magasabb sóbevitelen van. Ilyenkor a furosemid intermittáló (nem növelt) adagjaival csaknem lehetetlen az oedemát lecsapolni, mert a beteg postdiureticusan annyi só retineál, amennyit a diureticummal eliminált. Igaz, a furosemid akut hatása a sóbevitel fokozásával emelkedik, de ez a diureticus kezelés legnagyobb csapdája, mert a „postdiureticus rebound” ezt a hatásfokozódást teljes mértékben „el is nyeli”. Ezért annyira sikertelen a kórházakban a nemrég még oly divatos „forszírozott diuresis” (*1. táblázat*, XXX., XXXI.), a legtöbb „refractaer

1. táblázat. A tévhitok és következményei a valóságos helyzet megvilágításában

	Tévhit	Valóságos helyzet	Tévhit következménye	Hivatkozás
I.	extrarenalis diur.hatás oedemát mobilizál	nincs ilyen hatás (kivételek*)	tüdőoedemában nem mernek diureticumot adni	4
II.	„diureticum rezisztenciában” napi 10 tabl. FSD-	a rezisztenciának sok fokozata van	volumendepletio vagy éppen hatástalanság	4, 44, 55, 73
III.	veseelégtelenségben a thiazid hatástalan	sokszor nem hatástalan, a FSD-et akkor is potenciózza, ha önmagában hatástalan	nem javul az oedema, hypertonia, mert a thiazid nélkül adott FSD is önmagában hatástalan	1, 5, 10, 54
IV.	thiazidra csökken a GFR, ne adjuk FSD-vel együtt	a diureticumoknak tubularis hatásuk van	marad a refractaer oedema	3, 21, 31, 44-64, 70-75
V.	magas adag thiazid essentialis hypertoniában	6-12, 5-25 mg többnyire hatásos	súlyos káliumveszteség	9, 12, 13, 27, 32, 77
VI.	FSD essentialis hypertoniában	többnyire hatástalan	progresszív hypertonia	4, 12, 56
VII.	„szabad” étrendi sófelvétel essentialis hypertoniában thiazidok adásakor	többnyire hatástalan a gyógyszer	progresszív hypertonia, hypokalaemia	6, 62
VIII.	FSD adag mellé 1 tabl. KR (kálium)	1 tabl. KR = 1 g KCl=13 mmol K	ez a napi K étrendi bevitel 1/6-1/4-e, elhanyagolható	68
IX.	diureticum-adáshoz kötelező a káliumadás	essentialis hypertoniában gyakran nem csökken a serum-K	fölös gyomorpanasz	8
X.	diureticum + kálium, ACE-gátló és spironolacton-kezelés alatt is	hyperkalaemia	életveszélyes ritmuszavar, vagy/és hyperkalaemiás paralysis	2, 6, 14, 26, 41-43, 50, 53, 69, 76, 77, 80
XI.	diureticus hypokalaemia K-bikarbonát vagy K-citrát kezelése	hypochloraemiás alkalosis áll fenn	fokozódhat a hypokalaemiás, hypochloraemiás alkalosis	63
XII.	„gyenge” diureticumok a káliummegtakarítók és a thiazidok	a hatás hosszú tartama miatt a pillanatnyi hatások összeadódnak	jelentős eredménnyel is számolhatunk	12, 72
XIII.	kis adag spironolacton + ACE-gátló nem okozhat hyperkalaemiát (RALES**)	ha ép a vesefunkció, ha nincs acidosis, volumen-depletio, diabetes, öregkor, NSAID	hyperkalaemia	14, 17, 18, 20, 21, 23-26, 29, 32, 38, 41-43, 49, 50, 53, 59, 69-71, 76, 77, 80
XIV.	a spironolacton mindig káliumvisszatartást okoz	egészségeseken vagy májcirrhosisban nem csökken a káliumkiválasztás	káliumkiválasztás váratlanul emelkedik és (paradoxul) a serumkáliumszint is	71
XV.	diureticumok káliummegtakarítókkal együtt: káliumvisszatartás céljából	káliumvisszatartás helyett emelkedő káliumkiválasztás	hypokalaemia fokozódhat	16, 17, 20, 21

1. táblázat. A tévHITEK és következményei a valóságos helyzet megvilágításában (folytatás, 1)

	Tévhit	Valóságos helyzet	Tévhit következménye	Hivatkozás
XVI.	diureticumokkal a metabolikus alkalosis együttjár	a káliummegtakarító diureticumok a renalis acidificálást, az alkalosist gátolják	acidosis keletkezhet	15, 20, 21
XVII.	RTA-ban bikarbonátvesztés ellen thiazid adása	hyperaldosteronismus fokozódása	súlyos hypokalaemia leküzdhetetlenné válhat	17, 18, 63, 67
XVIII.	renalis tubularis acidosisban a hypokalaemia ellen káliummegtakarító diureticumok adása	a káliummegtakarítók gátolják a renalis acidificálást	acidosis fokozódhat	7, 41, 63, 67
XIX.	diureticum adása (polyuria) fokozza a kalcium kiválasztását	a thiazidok csökkentik a kalcium kiválasztást	hypercalcaemiás crisis latens primer hyperparathyreosisban	40
XX.	hypercalcaemiában a FSD diuresis fokozza a kalcium kiválasztást	nagy volumenű sóinfúzió nélkül a FSD csökkenti a kalcium kiválasztást	a hypercalcaemia fokozódhat	40
XXI.	hypokalaemia kezelése spironolactonnal Liddle-kórban	hypoaldoszteronismus van jelen	hypokalaemia nem javul	20, 77
XXII.	Bartter-szindrómában hypokalaemia ellen káliummegtakarítók	hyperreninismus fokozódhat	hypokalaemia fokozódhat	18, 20, 23, 39, 68
XXIII.	Bartter-szindrómában polyuria ellen thiazid	hyperreninismus fokozódhat	hypokalaemiás alkalosis fokozódhat	18, 20, 23, 39, 68
XXIV.	májcirrhosis ascites FSD kezelésekor „neuropszichiátriai szindróma”	diureticus kalciumvesztés, tetania, idegrendszeri tünetek	májelégtelenségre vonatkozó téves kezelés	4, 5
XXV.	májcirrhosis ascites spironolacton kezelésekor „neuropszichiátriai szindróma”	spironolacton toxicitás idegrendszeri tünetek	májelégtelenségre vonatkozó téves kezelés	58
XXVI.	essentialis hypertonia kis adagú thiazid kezelése polyuriát okoz	volumendepletios ellen regulációk miatt nincs tartós diuresisfokozódás	a beteg tévesen hatástalannak véli a kezelést	36
XXVII.	antihypertensív vasodilatátorok antidiureticusak (diazoxid, minoxidil, niprid)***	indapamid és fenoldopam vasodilatátorok is és diureticumok is	ha nem tudjuk, hogy a vasodilatátor diureticum és antidiureticum is lehet téves a kezelés	35, 51
XXVIII.	kalciumblokkolók enyhe natriureticumok, „minidiureticumok”	nifedipin, amlodipin dóziszüggő ACE-gátlóval antagonizálható oedemát okozhatnak	diureticus kezelés ACE-gátló vagy/és dóziscsökkentés helyett	34
XXIX.	hyponatraemiában könyhasó infúziót kell adni	valódi víz-intoxicatio (SIADH) állhat fenn, akár diureticum következtében	súlyos agyoedema keletkezhet	19, 22, 52, 60, 61

1. táblázat. A tévhitek és következményei a valóságos helyzet megvilágításában (folytatás, 2)

	Tévhit	Valóságos helyzet	Tévhit következménye	Hivatkozás
XXX.	„forszírozott diuresis” csökkenti az oedemát	sóinfúzióval több vizet és Na ⁺ -t visznek be, mint amennyit FSD-vel kiürítenek	oedema fokozódik	1, 54-58
XXXI.	„forszírozott diuresis” csökkenti a veseelégtelenséget	a retenciós paraméterek hígulással „javulhatnak”	a veseelégtelenség foka nem változik	1, 44
XXXII.	hyponatraemia társul diureticumrezisztenciával, ezért intravenásan vagy szájon át konyhasót adnak	dilutiós hyponatraemiában túlzott só- és vízretentio van	az oedema és ascites fokozódik	4, 19, 22, 57, 58
XXXIII.	tartós FSD-kezelés diureticumrezisztenciát okoz	FSD-rezisztencia mellett a thiazidok iránti érzékenység fokozódik (distalis tubulus hypertrophia)	oedema, illetve hypertonia refractaerré válik, hacsak nem kombinálják a FSD-et thiaziddal	1, 23-25, 28, 30, 33, 37, 38, 45, 70-75, 78, 79
XXXIV.	tartós FSD-kezelés krónikus renalis insufficienciában	PTH-szint fokozottabban emelkedik	szekunder hyperparathyreosis súlyosbodik	73
XXXV.	FSD leghatékonyabb iv. bolusban krónikus renalis insufficienciában, illetve nephrosis syndromában	6 órás infúzióban 1/5 adag hatásosabb	refractaer oedema	1, 72, 75
XXXVI.	karboanhidráz-gátló tartós adása	„self-limiting” hatású vegyület	acidifikálás és diureticum-potenciórozás megszűnik	4
XXXVII.	anuriában mannitol infúzió többszöri ismétlése	keringéstúlterhelés	tüdőoedema	57, 58
XXXVIII.	anuriában konyhasó infúzió	keringéstúlterhelés	tüdőoedema	57, 58
XXXIX.	excessiv angiotenzin hatás anuriát okoz	polyuriát is okozhat	Conn-syndromát utánzó „renalis aldosteronismus”	59
XL.	konyhasó-pótszerrel erősen megsózott, „sós étel” előállítása	a pótszer sok káliumot tartalmaz	hyperkalaemia, kálium-mérgezés	29

RÖVIDÍTÉSEK:

FSD = furosemid; SIADH = syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (túlzott ADH tünetcsoport);

Niprid = nitroprusszid nátrium; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer;

ACE= angiotenzin konvertáló enzim; PTH = parathormon; RTA = renalis tubularis acidosis;

„self-limiting” = a hatás sajátmagát leállítja; KR = Kálium retard tabl.

* lásd „Egyebek”-nél szemészeti hatás, testszerte karboanhidráz-gátlás.

** RALES tanulmány = The Randomized Aldactone Evaluation Study. Dtsch. Med. Wschr 1999; 124:34-35.

*** a zárójelben felsorolt gyógyszerekre vonatkozólag nem tévhit

2. táblázat. A diureticumok hatásának helye a nephronban, hatásmechanismusa, hatékonysága és a vizelet összetétele

Hatás helye	Diureticum	Gátolt traszport	Filtrált Na-reabsorptio hányada	Filtrált Na-kiválasztott hányada	Kiválasztott ion
Proximalis tubulus	acetazolamid	Na–H csere	67%	2%	Na, HCO ₃ , K
Henle-kacs leszálló szára	osmoticus	H ₂ O	0%	változó	Na, K, Cl
Henle-kacs felszálló szára	furosemid	Na–K–2Cl- kotranszport	25%	<25%	Na, Cl, K, H, PO ₄ , Ca: 30%, Mg: 60%
Distalis tubulus	thiazidok	Na–K- kotranszport	7%	<3%	Na, Cl, K, Mg, HCO ₃ , Ca csökken
Gyűjtő tubulus	kálium- megtakarítók	Na-csatorna	3%	1%	Na, Cl, K csökken! H csökken! Ca, Mg csökken!

Megjegyzés: „Kiválasztott ion” fokozott kiválasztást jelent. Ezzel szemben „Ca csökken” kifejezés azt jelenti, hogy a szóbanforgó ion kiválasztása az adott diureticumra nem növekszik, hanem csökken.

3. táblázat. Diureticumrezisztenciával járó klinikai állapotok és azok megoldása

Diureticumrezisztenciával járó klinikai állapotok	Diureticum-rezisztencia foka	A terápia feladat, illetve diureticumrezisztencia megoldása
Essentialis hypertonia	nincs	napi 6, 25–12, 5–25 mg chlorthalidon
Enyhe-mérsékelt szívelégtelenség (NYHA I-II)	minimális	napi 25 mg chlorthalidon
Súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV)	mérsékelt*	napi 2 x 80 mg furosemid iv. vagy napi 2 x 160 mg furosemid per os
Májcirrhosis	mérsékelt-súlyos	mérsékelt vagy magas adagolású káliummegtakarító diureticumok**
Hypertoniával és/vagy oedemával járó veseelégtelenség	súlyos	napi 2 x 400 mg furosemid + 1 x 50–100 mg chlorthalidon po vagy 500 mg furosemid iv. infúzióban 6 órán át
Nephrosis-syndroma	lehet igen súlyos	egyéni példa napi 3x400 mg furosemid per os + 1 x 200 mg chlorthalidon*** vagy napi 2 x 500 mg furosemid iv. infúzióban 6 óra alatt

* a furosemid hatékonysága 1/4-re csökkent az egészségesekhez képest, akikben 20 mg iv. ill. 40 mg per os „maximális” hatású

** pl. napi 200–300 mg spironolacton. Megjegyzés: a szakirodalomban ennél jóval magasabb adagokat is alkalmaztak sikeresen jól válogatott esetekben.

*** 1 x 100 mg chlorthalidon is elegendő lehet

4. táblázat. Diureticumokkal kapcsolatos „tévhit” témák szerinti csoportosításban szakirodalommal

Diureticumokkal kapcsolatos téma	„Tévhit” (római szám)	Szakirodalom (arab szám)
Osmoticus diureticumok	XXXVII.	4, 5, 57, 58
Karboanhidrázgátló diureticumok	XXXVI.	4, 74, 79
Thiazid diureticumok	III–VII., XII., XVII., XIX., XXIII., XXVI.	1, 3-6, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 23,31, 40, 54, 56, 62, 63, 67, 68
Kacs- (furosemid) diureticumok	II., VI., VIII., XX., XXIV., XXXIII–XXXV	1, 4, 5, 12, 23-25, 28, 30, 33, 37, 38, 40, 45, 55, 56, 68, 70-75
Káliummegtakarító diureticumok	X., XII–XV., XVIII., XXI., XXII., XXV	2, 6, 7, 14-16, 20.21.26, 41-43, 49, 50, 53, 63, 66-69, 71, 77
Diureticumrezisztencia	II–VII., XXX–XXXVI.	4-6, 10, 12, 19, 21-23, 25, 28, 30, 31, 33, 37, 38, 45, 54-58, 62, 65, 70-75, 78, 79
Kálium	VIII–XI., XIV., XV., XL	2, 6, 8, 14-16, 20, 21, 26, 29, 41-43, 50, 64, 68, 69, 71, 76, 77
Hypokalaemia	VIII., IX., XI., XVIII., XXI–XXII	7, 8, 18, 20, 23, 39, 41, 63, 67, 77
Hyperkalaemia	XIII–XV., XL	15, 16, 20, 21, 26, 29, 49, 71, 77, 80
Sóbevitel	XXX–XXXII., XXXVIII., XL	1, 4, 19, 22, 29, 44, 54-58
Hyponatraemia	XXIX., XXXII.	4, 19, 22, 52, 57, 58, 60, 61
Sav-bázis eltérések	XVI–XVIII.	7, 15, 17, 18, 20, 21, 41, 63, 67
Essentialis hypertonia	V–IX.	4, 6, 8, 9, 12, 13, 27, 32, 34, 35, 36, 51, 56, 62, 68
ACE-gátló+spironolacton	X., XIII., XXV	2, 6, 14, 26, 41-43, 50, 53
Veseelégtelenség	III., IV., XXXIII–XXXV	1, 3, 5, 10, 21, 23-25, 28, 30, 31, 33, 37, 38, 70-75

oedemás” betegben, mert a só infúzióval bevitt nátrium több, mint amit a beteg a furosemid hatására ki tud üríteni. A diureticum hatásának lezajlása után pedig heves post-diureticus nátriumreabsorptio-fokozódás következik be. Ezzel szemben sómegszorítással (pl. 20 mmol nátrium bevitele esetén) csökken ugyan a furosemid akut hatása, de elhanyagolható lesz a postdiureticus natriumretentio, és így a diureticus eredmény, az oedema (testsúly) csökkenése tartós marad. A „sótlan” étrend (napi 50–100 mmol nátrium, ha a konyhában és asztalnál nem használnak sót), (ismét) nélkülözhetetlen sarkköve a jó diureticus terápiának, a kacsdiureticumokkal kezelt súlyos vizenyő eseteiben.

- A furosemid dózis-hatás görbéjének mintájára megrajzolták a diureticum vizeletben való kiválasztásának (vízszintes tengelyen) és adagjának (függőleges tengelyen) összefüggését ábrázoló csaknem egyenes vonalat, ami egyre laposabbá válik, ha a beteg sótlan étrenden van; és még fokozottabban laposabbá válik, ha a beteg ismételtén kap furosemidet (74). A furosemid-adag egységére vonatkoz-

tott hatáscsökkenés viszont a furosemid-adag emelésével ellensúlyozható.

- Az élettani (micropunctiós) tanulmányokban megállapították, hogy a furosemid hatása révén, a Henle-kacsból a reabsorptiójában meggátolt nátrium és klorid azon distalis tubulusszakaszokba jut, ahol már nem hat diureticum, és így ebben a tubularis segmentumban a fokozott ellátmányból több is szívódik vissza. A hosszan tartó furosemid-kezelés pedig már a distalis vesecsatornák anatómiai elváltozásához, hypertrophiához vezet, ami megmagyarázza ezen nephronszakasz funkcionális változását, a reabsorptív kapacitás növekedését (28). Ez az alapja azon klinikai tapasztalatnak, hogy a furosemid rendszeres adása csökkenti magának a furosemidnek a hatását, de fokozza a thiazid vegyületek iránti érzékenységet. Ez a furosemid által kiváltott élettani változás megnöveli a diureticus hatékonyságot a két vegyület együttes adása esetén, mintegy ráadásaként ahhoz a potenciózott hatáshoz, amit a különböző támadásponton ható furosemid és thiazid vegyületek,

kombinációja, mint igazi farmakológiai szinergizmus képvisel. *Ha alacsony sóbevitel mellett, 3–4 naponként kapja a beteg a furosemid és hosszú hatású thiazid vegyület kombinációját, úgy ez a diureticus hatás potenciózásával és a postdiureticus nátriumretentio kivédésével, az oedema és ascites fokozatos kiürítését biztosíthatja* (28, 33, 37, 45, 54–58, 73).

A thiazid vegyületeknek (4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79) (2. táblázat) több (legalább 3) támadáspontja is van a vesében. A fő hatás helye a distalis kanyarulat csatorna eleje. Valamennyi thiazid vegyület hat a medullaris gyűjtőcsatornára, de nincs hatásuk a Henle-kacs felszálló szárára! Ezért rontják a hígítóképességet, de nem befolyásolják a koncentráció működését. Ez az egyik mechanizmus, ami által hypónatraemiát okoznak (1. táblázat, XXIX., XXXII.). A chlorthiazid és hydrochlorthiazid karboanhidráz-gátló diureticumként is hat (4). A metolazon egy különleges thiazid vegyület, mely a proximalis tubulusra is erősen hat, noha nem karboanhidráz-gátló diureticum (37). Éppen ezért hatásosabb is, mint a többi thiazid vegyület, és különösen alkalmas veseelégtelenségben önálló vagy kacsdiureticummal kombinált alkalmazásban.

Habár a krónikus vesebetegségben diureticum szükségessége esetén a furosemid (1, 4-6, 28, 30, 33, 44, 54-59, 72, 73, 75, 78, 79) a főszerep, de azt is tudjuk, hogy a thiazid vegyületek (4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79) veseelégtelenségben sem mindig hatástalanok (1. táblázat, III., IV.). Némileg hasonló a helyzet a májcirrhosisal járó refractaer ascitesben és a refractaer cardialis oedemában is. Sok cardialis, májcirrhosisos és renalis esetben érhetünk el thiazid vegyületekkel hatást, igaz, a szokásosnál kissé magasabb (50–200 mg) adagolásban. *Ma már elméletileg is alátámasztott az a korábbi tapasztalat, hogy a furosemid elégtelen hatékonyságát az egyidejűleg alkalmazott thiazid vegyületek még akkor is megjavítják, ha önmagukban nem lennének hatásosak* (28, 33, 37, 45, 54-58, 73) (1. táblázat, III., XXXIII–XXXV.). A diureticumok kombinálása ellen felhozható elméleti ellenvetés szerint a thiazid vegyületek csökkentik a glomerulusfiltrációt (1. táblázat, IV). (Valóban vannak olyan élettani kísérletek, melyek szerint az extrém fokú glomerulusfiltráció-csökkentéssel még jelentős polyuria is felfüggeszthető (3, 51). Ezzel szemben a kombinációban alkalmazott diureticumok erős tubularis hatását a thiazid vegyület csekély glomerularis hatása nem befolyásolja. Ez a csekély glomerularis hatás, ráadásul éppen a refractaer oedemás, előrehaladott szív-, máj- vagy vesebetegségekben szenvedők többnyire jelentősen beszűkült veseműködését elhanyagolhatóan érinti.

A diureticumok (furosemid és a thiazid vegyületek) kombinálásának élettani alapja, hogy az oedemáért felelős, a nátriumreabsorptiót kivitelező egymásután következő nephronszakaszok (Henle-kacs, distalis és gyűjtőtubulusok) egyidejű blokkolásának összeadó hatása megnövelt eredményt hoz, ami megakadályozza, hogy a magasabb nephronrészen (pl. a Henle kacsban) elért hatást az alacsonyabb szakasz (distalis tubulus) „lenyeljen” (4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79). Ugyanez az elve a karboanhidráz-gátlók [acetazolamid (4, 74, 79)], továbbá a kálium-megtakarító szerek (spironolacton, triamteren, amilorid) be-

kapcsolásának is (18-25, 29, 38, 41-43, 49, 50, 53-59, 68-71, 77), mert még tovább kiterjeszti a diureticumok hatása által „lefedett” nephronszakaszt. Utóbbiakra leginkább akkor kerülhet sor, ha a vizelet Na/K arány rendkívül alacsony, tehát a vizeletben alig van nátrium, de kálium bőségesen ürül.

A kalciumcsatorna-blokkolók (1. táblázat, XXVIII.), egészséges egyéneken és számos essentialis hypertoniás betegen enyhe natriureticumok. Megkülönböztetésül a régebbi anti-hypertensívumoktól, melyek erősen sóviisszatartó tulajdonságúak, a kalciumcsatorna-blokkolókat a „minidiureticumok” közé sorolták. Bonyolódott a helyzet azóta, hogy felismerték a vegyületek jelentős (többnyire alsó végtagi) oedemát okozhat-

A dihydropiridin kalcium-blokkolókkal végzett anti-hypertensív kezelés során – főként nagy adagok vagy hosszú hatású készítmények (amlodipin, nifedipin-retard stb.) mellékhatásaként – gyakran képződik jelentős alszároedema (1. táblázat, XXVIII.) Kézenfekvő lenne ilyenkor diureticumot alkalmazni. Ez azonban nem ideális indikáció, mert ilyenkor a vízhatók kevésbé hatásosak. Járható út azonban az ACE-gátló vagy angiotenzin antagonisták egyidejű adása, ha a kalciumblokkoló adagjának csökkentése egymagában nem oldja meg a problémát (34).

DIURETICUS KEZELÉS ÉS A KÁLIUMANYAGCSERE

A diureticumok *hypokalaemizáló, illetve hyperkalaemizáló* típusai ismeretesek. A jövő talán az eukalaemiás diureticumé, de ez gyakorlati szempontból még várat magára (13, 52, 60, 64). A thiazid vegyületeknek, *saját maguknak* önálló kálium-ürítő hatásuk nincs (1. táblázat, IX.), a káliumvesztés más tényezők közrejátszásával megy végbe. *A diureticumok hatására bekövetkező káliumvesztés a distalis tubularis nátriumreabsorptio és folyadékáramlás fokától, valamint az aldosterontermelés és bikarbonátürítés mértékétől (az alkalosistól) függ. A diureticum proximalis tubularis karboanhidráz-gátló hatása bicarbonaturia révén játszik szerepet a káliumvesztésben* (1, 4, 5, 13-26, 38-45, 49, 50, 53-58, 59, 66-71, 76, 77). A káliumvesztés mértékében a diureticum dózisának is van jelentősége: a bendrofluazid legkisebb hatásos adagja 0,16 mmol/l serumkáliumszint-csökkenést okozott, míg az adag nyolcszorosa már 0,45 mmol/l-t. Ez a diureticum kivételesen nem karboanhidráz-aktivitással a bikarbonátürítés fokozása révén emeli a káliumürítést. A káliumvesztésnek az arhythmiai és a hirtelen halál előidézésében is jelentősége lehet. Különösen veszélyeztetettek a szívbeteg és közülük is elsősorban azok, akik digitalist szednek, illetve olyan gyógyszert kapnak, ami a hosszú Q-T intervallum utján a kamrai tachycardia és „torsades de pointes” kifejlődésének kedvez (1. táblázat, VIII., XI., XV., XVII.). *A káliumvesztés elhárításához sómegvonás és magas káliumtartalmú étrend, a káliummegtakarító diureticummal* (4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79) való kombinálás, *acidifikálás és káliumpótló készítmények adása lehet szükséges.* Mai felfogás szerint az anti-hypertensív kezelés mellett rutinszerűen mégsem kötelező a káliumpótlás (8, 9, 27, 36). A kis adagú thiazidkezelés általában nem is okoz súlyos és tartós hypokalaemiát, márcsak a sómegszorítás miatt sem (1. táblázat, VII.). Ha mégis, a beteg részletes laboratóriumi, esetleg kórházi (újra) kivizsgálása szükséges Conn-syndroma stb. ki-

zárására. Szívbetegség, ritmuszavarra való hajlam esetén azonban a hypokalaemia megelőzése céljából szükséges a preventív káliumadagolás. Napi 3 g kálium-klorid (napi 3 tabl. Kálium retard) 39 mmol káliumot tartalmaz, ami megfelel kb. egy napi átlagos (szerény hazai) étrendi káliumbevitelnek. Gyümölcslevek bőséges fogyasztásával a gyógyszeres bevitel egy része kiváltható. Az amerikai ajánlás szerint napi 90 mmol kálium étrendi bevitellel előnyös lenne essentialis hypertoniában. A thiazid vegyületek helyett a „káliummegtakarító diureticumok” (18-25, 29, 38, 41-43, 49, 50, 53-59, 68-71, 77) is adhatók napi 25–100 mg spironolacton vagy napi 25–100 mg triamteren, vagy 2,5–5–10 mg amilorid. A thiazid vegyületek (4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79) okozta hypokalaemia esetén azzal kombinációban is adhatunk káliumsporoló diureticumokat (4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79). Újabban a kétfajta diureticum (hypokalaemizáló, illetve hyperkalaemizáló típusok) kombinálásán kívül a káliumvesztés leküzdésére számításba jön valamely ACE-gátló gyógyszer avagy angiotenzinreceptor-antagonista beiktatása (59). Ez azonban csak az essentialis hypertoniában egyértelmű! Renalis hypertoniában ugyanis – sokak szerint – a veseelégtelenség minden foka, hyperkalaemia veszélye (1. táblázat, X., XIII., XIV., XVIII., XL) miatt kizárja a káliummegtakarító diureticumok alkalmazását (54). Oedemamentes állapotban különösen nagy ez a veszély. Csak kivételes esetekben, kórházi (intenzív) megfigyelési körülmények között, kellő laboratóriumi háttérrel, kezelhető vesebeteg káliummegtakarító víz-hajtóval. A renin–angiotenzin–aldoszteron rendszerre ható gyógyszereknek, így az angiotenzinkonvertáló enzimgátlóknak, angiotenzinreceptor-antagonistáknak, antialdoszteronoknak, egyéb antikalureticus szereknek (amilorid, triamteren, trimetoprim stb.), valamint béta-blokkolóknak diureticumokkal való egyidejű alkalmazása során – különösképpen egyidejű étrendi sómegvonás esetén – számításba kell vennünk ezek serumkáliumszint-emelő tulajdonságát (17, 43, 53, 69, 77).

A káliumanyagcsere hormonális szabályozásában elsősorban a béta-adrenergias vegyületeknek, inzulinak és aldoszteronnak van jelentősége; az előbbi kettőnek főként a belső mérleg egyensúlyban tartásában (76). Hyperkalaemia különösen gyakran fordul elő vesebeteggekben (53) (akut és krónikus veseelégtelenségben és főként dializáltakban), cukorbeteggekben, mellékvesekéreg-elégtelenségben [Addison-kórban, szelektív hypoaldoszteronismuszban és pseudo-hypoaldoszteronismuszokban 77)], renalis tubularis acidosisban (63), valamint különböző gyógyszerek hatására (61). A hyperkalaemia keletkezésében nagy jelentőségűek a betegség és gyógyszer, valamint a gyógyszer és hormon interakciói. Hyperkalaemia szempontjából különösen veszélyes lehet a farmakológiai hypoaldoszteronismuszban és inzulinhiányos állapotban kialakuló hyperosmolalitás (szomjazáskor só- vagy cukorterhelés), illetve az ezek együttes jelenlétében, függőleges testhelyzetben végzett fizikai munka (43). A gyógyszerek által okozott hyperkalaemia legtöbbször multifaktoriális (69). Például idős beteg kapja a gyógyszert, aki endocrin bajban is szenved, inzulin, aldoszteron vagy catecholamin-deficienciában, esetleg ezekből többen is, illetve több, e szempontból hátrányos gyógyszert szed egyidejűleg. A hyperkalaemia fellépése különösen gyors lehet, ha a mindezt – esetleg együttesen – szedő beteg intercurrentis betegség, pl.

thrombophlebitis miatt még heparin, nem szteroid gyulladáscsökkentő és ugyancsak káliumbevitellel járó penicillinkezelésben is részesül. A hyperkalaemia veszélye még tovább hatványozódik, ha a fenti gyógyszerekkel együtt antikalureticus vegyület kerül alkalmazásra (1. táblázat, XII-XVI., XVIII., XXI., XXII., XXV.; 4-6, 8-10, 12, 27, 37, 40, 45, 54-58, 79) és a beteg még káliumpótlásban is részesül (1. táblázat, IX-XI.), illetve káliumtartalmú „konyhasó pótszert” (1. táblázat, XL.) is használ.

EGYEBEK Szemészeti szempontból hasznos, hogy egyes diureticumoknak kivételesen van *extrarenalis* hatásuk, mint pl. a karboanhidráz-gátlóknak, de ez távolról sem jelenti azt, hogy a diureticumok fő hatásukat nem renalis támadásponton fejtik ki. Sok évtizeddel ezelőtt félrevezető volt *Volhard* észlelete: higanyos vízajtás után meghalt beteg pattanásig feszülő ductus thoracicus extrarenalisan mobilizált oedemára utalt, és nagyon hosszú időre megszabta a diureticumok nem renalis támadáspontjának tévhitét. Extrarenalis támadáspont esetén a diureticumok alkalmazása tüdőoedemában természetesen kontraindikált (1. táblázat, I.). E sorok írójának pályája kezdetén még óvakodtak a cardiologusok a diureticumok adásától tüdőoedemában a „szív túlterhelése” miatt. Szívelégtelenségben a phlebohypertonia mechanizmusára (a venomotor tónusra) vonatkozó saját vizsgálataink kapcsán a vénás nyomás nagyfokú esését tapasztaltuk higanyos diureticum alkalmazásakor (46), és bár ebből arra kellett következtetnünk, hogy *a tüdőoedemában a diureticum előnyös lehet*, mégis nagyon bátoratlanul adtunk ennek hangot a hazai szakirodalomban a korszellem miatt.

Essentialis hypertoniában a diureticum alkalmazása célt téveszt, ha az általa okozott sóvesztéset valami kivédi. Ez történik a kacsdiureticum intermittáló adásakor, vagy ha a beteg tartózkodik a sómegszorítástól (1. táblázat, VII.).

Noha sóinfúzió után a nátrium- és kalciumkiválasztás között párhuzamot állapítottak meg, diureticus beavatkozás után ez az összefüggés megszűnhet. Thiazid vegyületek alkalmazása után életveszélyes hypercalcaemiás crisis (40) jelentkezhet (1. táblázat, XX.). Ellenkező hatású a furosemid, de nem előírásos alkalmazás esetén ez is lehet veszélyes hypercalcaemiában (1. táblázat, XIX.). Ugyanakkor furosemid után hypocalcaemiás szövödmények (tetania) is előfordulhatnak (1. táblázat, XXIV.), amit több ízben tapasztaltunk refractaer asciteses májcirrhosisban.

A májelégtelenség neuropszichiátriai szindrómáját a thiazid, és kacsdiureticumokon kívül káliummegtakarító vegyületek is előidézhetik (1. táblázat, XXIV.), de utóbbiak közül a spironolacton neurotoxicus hatással is okozhat hasonló tüneteket (1. táblázat, XXV.; Radó és Pató cit. 58).

KÖVETKEZTETÉSEK Jelen munkánkban csupán néhány közkeletű tévhitet foglalkoztunk, de ha elmélyedünk e tárgykörben, se szeri, se száma a tévhiteknek. Ennek oka nemcsak a diureticumok nagy száma, hanem az is, hogy még kevés „evidence based” tapasztalat áll rendelkezésre. Továbbá, hogy a „diuretiologia” önálló, interdiszciplináris tudományággá nőtte ki magát, melyben a vesephysiológia, nephroendocrinológia, pharmacológia és a klinikum ötvöződik. A tévhitiek kétségkívül érdekesek, de fontosak is, mert terápiás tévedése-

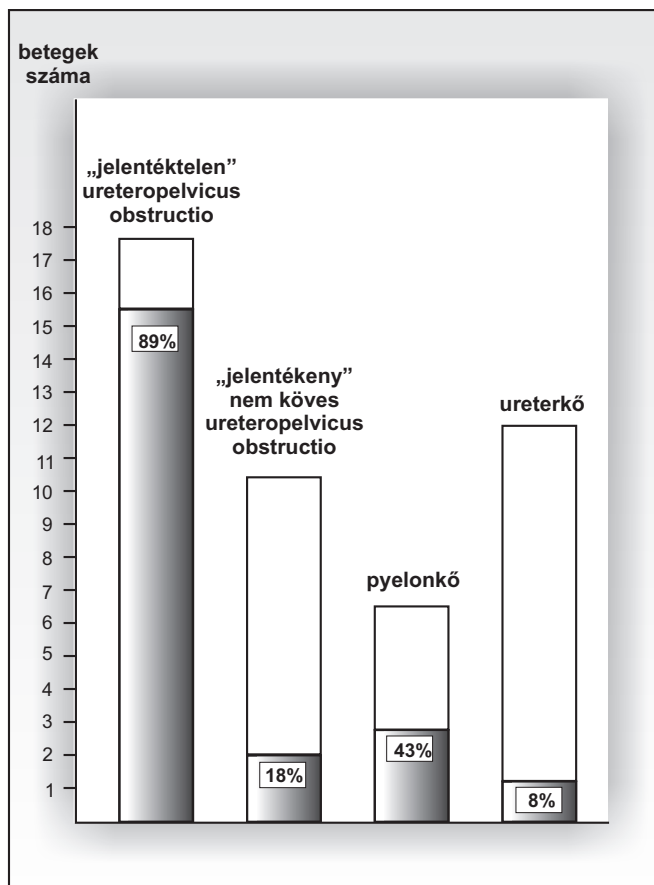
ket alapozhatnak meg. A helyes gyógyításhoz pedig a tévHITEK belátása és feladása szükséges. Ehhez a nem könnyű feladathoz kívánt írásunk hozzájárulni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Munkámat *dr. Schill Imre* Professzor Úr és *dr. Fodor Imre Tanár Úr* emlékének ajánlom. *Schill Imre* Professzor Úr, első mesterem tette lehetővé, hogy 1953/54-ben medikusként a Rókus Kórházi osztályán, a higanyos diureticum alkalmazásával kapcsolatos munkámat elkezdhessem, amit *Fodor Imre Tanár Úr* osztályán a János Kórházban, már végzett orvosként fejeztem be (1958-ban megjelent a *Brit Heart J*-ben; 46. sz. hivatkozás). *Fodor Tanár Úr* refractaer cardialis oedemában szenvedett, és 1956-ban egy új irodalmi adat alapján végzett önkísérletének adatgyűjtésébe bevont. Az Ő esetét leíró cikkünk (11. sz. hivatkozás) vázlatát még látta, de az nyomtatásban csak a halála után jelent meg. A téma folytatása 1958–59-ben látott napvilágot Skandináviában, illetve az USA-ban (47. és 48. sz. hivatkozások). További folytatás – egyebek között – a jelen közlemény is.

IRODALOM

1. Andreucci VE, Russo D. The use of loop diuretics in chronic renal failure: positive effects and drawbacks. *Progress in pharmacology and clinical pharmacology* 1992;9:577-595. In: *Diuretics*, Ed. Reyes AJ, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1992.
2. Berl T, Katz FH, Henrich WL, et al. Role of aldosterone in the control of sodium excretion in patients with advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 14:228-235.
3. Berliner RW, Davidson DG. Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 1957; 36:1416.
4. Brater CD. Drug-induced electrolyte disorders and use of diuretics. In: Kokko JP, Tannen RL (eds). *Fluids and electrolytes*. Third Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1996. pp. 693-728.
5. Brater CG. Diuretic therapy. *New Engl J M* 1998; 339:387-395.
6. Csányi P, Radó J. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek interakciói. *Gyógyszereink* 1991; 41:33-44.
7. Ethier, J.H, Kamel S, Kamel MD, Magner PO, Lemann, J, Halperin M. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am.J. Kidney Dis.* 1990; 15:309-315.
8. Farsang Cs. A diureticumok helye az antihypertensív terápiában. *Egészségpiac* 2000; 3:162-164.
9. Farsang Cs. Egy új típusú diureticum, az indapamid helye az antihypertensív terápiában. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4:71-74
10. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46:482-488.
11. Fodor I, Blumenfeld Gy, Radó J. A novurit-refractaer cardialis oedema ACTH kezelése és annak elméleti alapjai. *Orv Hetil* 1956; 107:349.
12. Freis ED, Papademetriou V. Current drug treatment and treatment patterns with antihypertensive drugs. *Drugs* 1996; 52:1-16.
13. Giebisch G. Diuretic action of potassium channel blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: (Suppl 1):S3-S5.
14. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98:1063-1068.
15. Greger R. New insights into the molecular mechanisms of the action of diuretics. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:536-540.
16. Greger R. Why do loop diuretics cause hypokalaemia? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1799-1801.
17. Halperin ML, Kamel SK. Potassium. *The Lancet* 1998, 352, 135-140.
18. Haris Á, Radó J. A transtubularis káliumgrádiens (TTKG) jelentősége a káliumanyagcsere rendellenességeinek diagnosztikájában. *Orv Hetil* 2000; 141:385-391.
19. Haris Á, Radó J. Hyponatraemia. *Orv Hetil* 1997; 138:3087-3095.
20. Haris A, Radó J. Kálium megtakarító diureticumok (spironolacton, triamteren, amilorid). *Orv Hetil* 1996; 137:1907-1914.
21. Haris Á, Radó J. Patterns of potassium wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999, 37:332-340.
22. Haris Á, Radó J. Atriális natriureticus faktor: a "physiológiai diureticum". *Orv Hetil* 1994; 135:339-345.
23. Haris Á, Radó J. A transtubularis káliumgrádiens jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4:93-99.
24. Haris Á, Radó, J. Patterns of potassium wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:332-340.
25. Haris Á. Transtubularis káliumgrádiens (TTKG) jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben (A doktori értekezés tézisei), Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, 1999
26. Hené RJ, Boer P, Koomans HA, et al. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21:98-101.
27. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446. Csatlakozó közlemények: *J. Hypertension* 1999; 17:151-183. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; S:25-48 és 1999; 3:159-170.
28. Kaissling B, Bachman S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol* 1985; 248:F374- F381.
29. Kamel KS, Halperin ML, Faber MD. Disorders of potassium balance. In: *Brenner & Rector's: The Kidney Fifth Edition*, Ed. Brenner BM. WB Saunders Co. Philadelphia. 1996 Vol I. 1017-1037.
30. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 1991; 40:418-224.
31. Kokko JP. Overview of renal physiology (Appendix). In: *Kokko JP, Tannen RL. Fluids and Electrolytes*. 2nd Ed. 1990. Saunders Co. Philadelphia. pp 1043- 1067.
32. Kovács A, Radó J. A hyperinsulinaemiával és insulinreszistenciával járó hypertonia kezelése. *Gyógyszereink* 1993; 43:76-85.
33. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989; 36:682-689.
34. Messerli FH, Oparil S, Feng Z: Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotenzin-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.
35. Murphy, M.B, Murray C, Shorten, G.D. Fenoldopam: A selective peripheral dopamine receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1548-1557.

36. Oates JA. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Ninth Ed. 1996. McGraw-Hill, New York. pp 781-809.
37. Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 1977; 17:243-251.
38. Radó JP, Haris A. Patterns of potassium (K) wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 Suppl 4:12-13.
39. Radó JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees E. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome II. effect of DDAVP and indomethacin on renal concentrating operation. *Int J. Clin Pharmacol* 1978; 16:22-26. and Simatupang T, Radó JP, Boer P. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome I. Opposite effects of treatment with antikaluretic and antiprostaglandin drugs. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16:14-18.
40. Radó J. Diureticumok hypercalcaemiát okozó mellékhatása. *Orv Hetil* 1982; 123:159.
41. Radó J, Csabuda M. Gyógyult spironolacton által okozott hyperkalaemiás quadriplegia. *Orv Hetil* 1985; 126:1967-1974.
42. Radó J, Haris Á. Káliumkiválasztási minták diureticumok lépcsőzetes kombinációi hatására oedemás vesebetegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 1999, 3:184-193.
43. Radó J, Haris Á. Hyperkalaemiák. *Orv Hetil* 1999; 140:2611-2618.
44. Radó J, Juhos É, Szende L, Marosi J, Takó J, Salamon F. A nagy adag intravenás furosemid hatásának vizsgálata chronicus veseelégtelenségben. *Orv Hetil* 1973; 114:1224-1228.
45. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L. A clopamid (Brinaldix) és furosemid (Lasix) támadáspontjának vizsgálata angiotenzin infúzióval létrehozott antidiuresisben. *Orv Hetil* 1969; 110:1307-1310.
46. Radó JP, Gonda E, Kovács E. The role of venous constriction in circulatory disorders. *Brit Heart J* 1958; 20:389.
47. Radó JP, Blumenfeld Gy. ACTH treatment for novurit resistant cardiac edema. *Acta Med Scand* 1958; 160:15.
48. Radó JP, Blumenfeld Gy, Hammer S. The effect of prednisone and 6-methyl-prednisolone on mercurial diuresis in patients with refractory cardiac edema. *Am J M Sci* 1959; 238:543.
49. Radó JP, Marosi J, Tako J. High doses of spironolactone (Aldactone, SC-14266, Verospirone) alone and in combination with triamterene and/or diuretics in the treatment of refractory edema associated with secondary hyperaldosteronism. *Endokrinologie* 1970; 57:46-62.
50. Radó JP, Marosi J, Szende L, Tako J. Hyperkalemic changes during spironolactone therapy for cirrhosis and ascites with special reference to hyperkalemic intermittent paralysis. *J Am Geriatr Soc*. 1968; 16:874-86.
51. Radó J, Szende L, Takó J, Halmos T. Effects of intravenous diazoxide and chlorpopamide on renal function in man. *Amer Heart J* 1973; 85:755-766.
52. Radó J, Szende L, Borbély L, Marosi J, Juhos É, Takó J. Új antidiabeticum (glibenclamid) diuretikus hatása. *Orv Hetil* 1975; 116:249-253.
53. Radó J, Tóth A, Haris Á. Az aldosteron szerepe a káliumkiválasztásban hipertensióval szövődött krónikus veseelégtelenségben (transtubularis káliumgrádiens). *Orv Hetil* 1997; 138: 2517-2520.
54. Radó J. Diureticumok vesebetegeségeken. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:118-126.
55. Radó J. Diureticumok. *Gyógyszereink* 1980; 30:49-65.
56. Radó J. Diureticumok antihypertensív hatásmechanismusa. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:3-7.
57. Radó J. A diureticus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hyppocrates*. 2002; 4:14-17.
58. Radó J. A diureticus terápia. *Gyógyszerpiac* 1997; 5:12-16.
59. Radó J. Az angiotenzin vese hatásai emberben: az angiotenzin infúzió, az ACE-gátlók és receptor antagonisták vesehatásainak összevetése. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4:3-13.
60. Radó J. Eukalaemiás diuresis. (Glibenclamid egy újfajta diureticum koncepciója) *Hypertonia-Nephrologia* 1999; 3:310-313.
61. Radó J. Gyógyszerek által okozott elektrolitzavarok. *Orv Hetil* 1988; 129:25-31.
62. Radó J. Nephrogen diabetes insipidus. *Orv Hetil* 1998; 139: 559-563.
63. Radó J. Renalis tubularis acidosis. *Hypertonia-Nephrologia* 1997; 1:57-65.
64. Radó JP, Borbély L. Enhancement of polyuria by glibenclamide in diabetes insipidus. *Lancet* 1971; 2:216.
65. Radó JP et al. Extreme antidiuresis in response to chlorpropamide administered intravenously during angiotenzin infusion in diabetes insipidus. *Medicina experimentalis* 1969; 19:245.
66. Radó J. Egy új vasodilatator-diureticum (dopamin receptor agonista fenoldopam) vesehatásainak összehasonlítása az angiotenzin-aldosteron rendszerre ható gyógyszerekével és a pitvari natriureticus faktóréval. *Hypertonia és Nephrologia (közlés alatt)*
67. Radó J. Renalis tubularis acidosis és szövödménye a nephrogén diabetes insipidus. *Habilitációs tézisek*. Budapest, 1995.
68. Radó J, Gercsák Gy, Horváth F. Diureticum által okozott pseudo-Bartter syndroma idiopathiás oedemában. *Orv Hetil* 1988; 129: 1703-1705.
69. Radó J. Izombénulás káliumanyagcsere-zavar következtében. A hypokalaemiás és hyperkalaemiás paralysis előfordulásának összehasonlító elemzése az irodalom és saját tapasztalatok alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5:202-208.
70. Radó JP, Haris Á. Changes in potassium secretion drive (TTKG) in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. XXXVI. Congress of ERA-EDTA September 5-8, 1999. Madrid, Spain.
71. Radó JP, Sawinsky I, Juhos É. Reversal of the suppressed potassium excretion during treatment with combinations of antikaluretic agents (spironolactone, canrenone, triamterene, amilorid) in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 14:163.
72. Reyes AJ (ed.). Diuretics: Clinical pharmacology and uses in cardiovascular medicine, nephrology and hepatology. In: Eichelbaum FM, Forth W, Meyer U, van Zwieten PA (eds.). *Progress in pharmacology and clinical pharmacology*. Vol. 9. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1992.
73. Ritz E, Fliser D, Nowicki M, Stein G. Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant Suppl* 1994; 3:40-43.
74. Rose BD. A vesefunkció, valamint a folyadék- és sóháztartás zavarai. *Scientific American Magyar Kiadás, Nephrologia* 10:1-30.
75. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esoparza FA, Brater DC. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:360-366.
76. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri EG. Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 1980; 17:89-101.
77. Tannen RL. Potassium disorders. In: Kokko JP, Tannen RL (eds.). *Fluids and electrolytes*. Third Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1996. 162-171.
78. Taylor SH. New advances in diuretic treatment. Cannes, France, February 11-14, 1993. *Cardiology* 1994; 84:Suppl. 2, 1-170.
79. Wilcox ChS. Diuretics. In: Brenner & Rectors: *The Kidney*, Ed: Brenner BM. Fifth Edition, Saunders Co, Philadelphia, 1996. pp. 2299-2330.
80. Zennaro M-Ch. Mineralocorticoid resistance. *Steroid's* 1996; 61:189-192.



3. ábra. A két vese izotóp-renogram görbéi közötti különbség eltűnése obstructív urológiai rendellenességekben (a „Magyar Radiologia” engedélyével)

Helyreigazítás

A lapunkban megjelent Radó János: *A furosemid-renographia felfedezése és jelentősége* c. közlemény [Hypertonia és Nephrologia 2000;6: (1)16-24.] 21. oldalán a 3. ábrában az első 2 oszlop fölötti szöveg felcserélődött. Az ábrát a helyes szöveggel e helyütt közöljük.

Az éretelemezhető hibáért az olvasók szíves elnézését kérjük.

A Szerkesztőség

A nifedipin antiatheroscleroticus hatásáról

Hatásmechanizmus és klinikai vizsgálatok

Antiatherosclerotic effect of nifedipine

Mode of effect and clinical studies

Farsang Csaba

Szt. Imre Kórház I. sz. Belgyógyászat, Budapest

Levelezési cím:

Farsang Csaba

Fővárosi Szent Imre Kórház, I. sz. Belgyógyászat

1115 Budapest Tétényi u. 12-16.

e-mail: hunghyp@axelero.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Számos experimentális és klinikai eredmény mutatja, hogy a kalciumionnak jelentős szerepe van az atherosclerosis pathogenesisében. Ezek alapján logikus volt feltételezni, hogy a kalciumantagonisták gátolhatják e folyamatokat. Az első experimentális vizsgálatok a verapamil, majd a nifedipin, illetve nitrendipin kedvező szerepét mutatták. Szerző röviden összefoglalja a kalciumantagonisták hatását az atherosclerosisra, majd részletesen ismerteti az INTACT és az INSIGHT vizsgálatok legfontosabb eredményeit. Az első humán tapasztalatokat coronariasclerosisban szenvedő betegek esetén a kalciumantagonista nifedipin hatásáról az INTACT vizsgálatból nyerhettük. Az akkor még általánosan alkalmazott, rövid hatású nifedipin hatására jelentősen (28%-kal) csökkent az újonnan kialakuló atheromatosus plaque-ok száma mindhárom vizsgált koszorúéren s a coronariasclerosis különböző súlyosságú stádiumában egyaránt. Az INSIGHT vizsgálatból kiderült, hogy a kezeléssel a betegek jelentős részében monoterápiával is eredmény érhető el, s a vérnyomás csökkentése lehetséges a terápiás útmutatókban megfogalmazott célérték (140/90 Hgmm) alá. Az azonos vérnyomáscsökkentő hatás esetén a nifedipin-GITS alkalmazásának számos előnye van a kombinált diureticummal (amilorid + hidroklorotiazid) szemben: kevesebb a metabolikus mellékhatása és szignifikánsan csökkenti az újonnan keletkező perifériás érbetegségek, köszvény és diabetes mellitusok gyakoriságát.

Kulcsszavak: nifedipin, kalciumantagonisták, atherosclerosis, coronariasclerosis, INTACT, INSIGHT

SUMMARY The role of calcium ion in the pathogenesis of atherosclerosis has been subject of many experimental and clinical investigations. It was logical to presume that calcium entry blockers might be able to inhibit these pathological processes. The first evidence for the beneficial effect of calcium antagonists came from experiments with verapamil and nifedipine, or nitrendipine. Author briefly summarizes the effects of calcium antagonists on the atherosclerotic processes then gives detailed information on the most important results of INTACT and INSIGHT trials. The first human experience on the role of nifedipine in patients with coronariasclerosis, came from the INTACT trial. The short acting nifedipine, then widely used, significantly (by 28%) decreased the number of newly developed atherosclerotic plaques in all three coronary arteries investigated, and in all severity of the ischemic heart diseases. The INSIGHT trial revealed that with properly selected treatment – even as monotherapy – the target blood pressure (<140/90 mm Hg) is achievable in most hypertensive patients. With same blood pressure reduction nifedipine GITS has several advantages against diuretic therapy as metabolic adverse effects were less frequent and new gout, peripheral obliterative diseases and diabetes mellitus occurred less frequently.

Key-words: nifedipine, calcium antagonists, atherosclerosis, coronariasclerosis, INTACT, INSIGHT

A KALCIUMANTAGONISTÁK első, a klinikumba beke-
rült tagja, a verapamil az 1970-es évek második fele, a
nifedipin és a diltiazem az 1980-as évek eleje óta gazdagítják
terápiás fegyvertárunkat. E gyógyszerek továbbfejlesztett
(„második, harmadik generációs”), retardizált, illetve hosszú
hatástartamú változatai a sokirányú, kedvező hatásaik miatt
gyorsan elterjedtek a mindennapi gyakorlatban a hypertonia,
bizonyos ritmuszavarok és az angina pectoris kezelésére.

1996 januárjában az addig publikált adatok áttekintését kö-
vetően az Amerikai Gyógyszer-ellenőrzési Hivatal (FDA) Ta-
nácsadó Testülete a kalciumantagonistákkal kapcsolatos elő-
zőleg kirobbant vitát lezárólag egyhangúlag arra a következtetésre
jutott, hogy a kalciumcsatorna-blokkolók biztonságga-
l alkalmazhatók, de e gyógyszercsoport rövid hatású változatai,
a nifedipin, a verapamil és a diltiazem a hypertonia hosszú tá-
vú kezelésére nem alkalmasak. Ennek megfelelően a hyper-
toniás betegek kezeléséről szóló 1997-évi amerikai (JNC-VI)
ajánlás (1) és az Egészségügyi Világszervezet – Nemzetközi
Hypertonia Társaság (1999 WHO/ISH) ajánlása (2) egyaránt
megerősítette a kalciumantagonistákat az elsővonalbeli anti-
hypertensiv szerek között, de kiemelten az időskori hyperto-
nia, illetve az izolált systolés hypertonia kezelésére a hosszú
hatású dihidropiridin típusú kalciumantagonistákat (a diure-
ticumok mellett) első választásként javasolja. Az ajánlások a
Syst-Eur, a *Syst-China* és a *STOP Hypertension-2* tanulmá-
nyokra épültek, melyek több mint 9000 beteg randomizált,
kettős-vak, placebokontrollált vizsgálatával igazolták, hogy a
kalciumantagonista nitrendipinnel történő kezeléssel számos
agyvérzést és nagy cardiovascularis eseményt lehetett meg-
előzni. Fenti terápiás útmutatók javasolják a kalciumanta-
gonisták használatát akkor is, ha a hypertonia ischaemiás szív-
betegséggel (béta-blokkolóval vagy anélkül) vagy diabeteses
proteinúriával (ACE gátló mellett) társul.

A 2001-ben megjelent magyar (MHT) terápiás irányelv (3)
és az MHT Konszenzus Konferenciája (4) szerint szövőd-
ménymentes hypertonia kezelésére bármely elsővonalbeli
csoportba tartozó hosszú hatású vérnyomáscsökkentő – így a
kalciumantagonisták is – választható. Társbetegségek vagy
szövődmények esetén a kalciumcsatorna-blokkolók különö-
sen előnyösek a hypertoniás betegek kezelésére balkamra-
hypertrophiában, stroke utáni állapotban (ACE-gátlóval, illet-
ve diureticummal együtt), ischaemiás szívbetegségben (kivé-
ve az instabil angina pectorist), chronicus parenchymás vese-
károsodás, hyperlipidaemia vagy hyperurikaemia esetén, va-
lamint a perifériás érbetegségben és diabetesben (lásd részle-
tesen az 1. táblázatban).

Az experimentális eredmények alapján indított klinikai
vizsgálatok egyértelműen igazolták a kalciumantagonisták
hatékonyaságát az atherosclerosis megelőzésében (5). A nagy-
számú betegcsoportokon végzett, randomizált, kontrollált ta-
nulmányok (amlodipin: PREVENT, CAPARES; lacidipin:
ELSA; nifedipin: MHIS; nifedipin: INTACT; nifedipin-
GITS: INSIGHT; verapamil: VHAS) igazolják e szerek biz-
tonságosságát és megteremthetik lehetőségét indikációs körük
kibővítésének.

HYPERTONIA, KALCIUM ÉS ATHEROSCLEROSIS

A vérnyomás tartós emelkedése számos olyan hatást fejt ki,
mellyel fokozza az atherogenesis folyamatát. E hatások túl-

nyomó többsége kalciumfüggő. A hypertoniában gyakran fo-
kozódó angiotenzin-II- sznt, az endotelin-1 fokozott és a NO
csökkent képződése, a sympathicus idegrendszeri aktiváció
egyaránt fokozza a thrombocyták aggregabilitását és adhae-
sióját, valamint a monocytá-macrophag átalakulást, az érfali
simaizom proliferációját és a kötőszövetes elemek szaporodá-
sát. Az ún. feszítés aktiválta (shear stress) kalciumcsatornák
hypertonia következtében megnyílnak, s így több kalciumion
jut be az intracellularis térbe, felszabadítva a sarcoplasmás
reticulumban tárolt kalciumionok tömegét. Az intracellularis
kalciumszint növekedése fokozza az igen potens vaso-
constrictor endotelin-1 termelődését, az aktivált oxigén sza-
bad gyökök keletkezését, s gátolja a vasodilatator nitro-
gén-monoxid (NO) képződését. A leukocyták migrációja és a
simaizomsejtek proliferációja következtében átrendeződik az
érfal struktúrája (remodeling), és fokozódik az érfal/érlumen
arány. Az endothelsejtek számos funkciójának hypertonia kö-
vetkeztében kialakuló károsodása e folyamat elindítója is és
serkentője is lehet. Az atherosclerosis folyamatának egyik ko-
rai eseménye az endothelsejtek több funkciójának károsodása
(pl. az NO és prosztaciklintermelés csökkenése, az endo-
telin-1- és tromboxán-A₂-termelés fokozódása), melynek kö-
vetkeztében megnő az adhaesiós molekulák (pl. VCAM,
ICAM) szintézise, a monocyták stimulációja és macrophaggá
történő átalakulása, a leukocyták aktivációja és migrációja, va-
lamint a simaizomsejtek, illetve fibroblastok proliferációja.

E kalciumfüggő folyamatok és következményeik gátolha-
tók a terápiában is alkalmazott kalciumantagonistákkal. A
kalciumantagonisták antiatherogen hatásukat részben az érfal
feszültségfüggő kalciumcsatornáinak gátlása útján fejtik ki
azáltal, hogy csökkentik a sarcolemmán át a kalcium beáram-
lását a sejtbe, s ezáltal védik azokat a kalciumtúltöltődéstől.
Gátolják az endotelin szintézisét és vasoconstrictor, valamint
érfali simaizom- és fibroblastproliferáló hatását egyaránt. Né-
hány kalciumantagonistának (pl. amlodipin, lacidipin) anti-
oxidáns hatása is bizonyított, ugyanis gátolják a lipid-
peroxidációt, valamint az LDL hepaticus felvételét és lebontá-
sát. Csökkentik az atherogen stimulusokra adott vascularis
simaizomsejt-proliferációt és -migrációt, valamint fokozzák a
vasculoprotectiv NO képződését, és a nitrogén-monoxid hoz-
záférhetőségének növelésével javíthatják az endotheldisz-
funkciót és a thrombocytáaktivációt (6-8). A kalciumanta-
gonisták közvetlenül és közvetve (NO képződés fokozásával)
is gátolják a thrombocyták adhaesióját és aggregációját is, va-
lamint a thrombocytákból felszabaduló növekedési faktor
hatását is.

A kalciumantagonisták alkalmazása ischaemiás szívbeteg-
ségekben egyidős e szerek klinikumba történt bevonulásával.
Hatékonyaságukat számos tanulmány bizonyította.

Hatásmechanizmusuk az alábbiakban foglalható össze (9):

- Az epicardialis és az intramyocardialis coronariák simaizom-
mainak relaxációja fokozza a véráramlást.
- A perifériás érellenállás csökkentése révén csökken a szív
utóterhelése, s ezért tápanyagigénye.
- Csökkentik a kalcium beáramlását a működő szívizomsejt-
be és ezért az ATP felhasználást is, ami csökkenti az oxigén
és az egyéb tápanyag szükségletet.

I. táblázat. Kalciumantagonisták alkalmazása hypertonia és/vagy szívbetegség, és/vagy vese- és anyagcsere-betegségben, a következő társ- vagy szövődményes betegség esetén

	I/N	Tartós hatású CA	Konszenzus
Balkamra-hypertrophia	igen	mindegyik	igen
Ischaemiás szívbetegség			
Stabil angina pectoris	igen	mindegyik	igen
Vasospasticus angina	igen	mindegyik	igen
Instabil angina, MI	nem		igen
Szívelégtelenség			
Systolés diszfunkció következtében	nem		báziskezelés mellett amlo, felo nem kontraindikált igen
Diastolés diszfunkció következtében	igen	verap (dilti)	megtartott systolés funkció esetén igen
Postinfarctusos szekunder prevenció	igen	verap, dilti	igen
Atrioventricularis vezetési zavar	igen	DHP	igen
Stroke utáni állapot	igen	mindegyik	igen
Perifériás verőérbetegség	igen	DHP	igen
Aortaaneurysma	igen	verap, dilti	igen
Veseelégtelenség	igen	mindegyik	igen
Vesepótló kezelés	igen	mindegyik	igen
Renalis ischaemiás károsodás megelőzése, csökkentése acut veseelégtelenség cyclosporin-A	igen	mindegyik	igen
Toxicus acut veseelégtelenség megelőzése (Cysplatin, aminoglikozid, kontrasztanyag)	igen	mindegyik	igen
Diabetes mellitus	igen	mindegyik	igen
Metabolikus syndroma	igen	mindegyik	igen
Hyperurikaemia	igen	mindegyik	igen
Alkoholizmus	igen	verap, dilti	igen
Dohányzás	igen	mindegyik	igen
Depresszió	igen	mindegyik	igen
Obstructiv pulmonalis betegség	igen	mindegyik	igen
Időskor, izolált systolés hypertonia	igen	DHP	igen
Terhesség	igen	DHP	II. trimesztertől igen
Sürgősségi (nem crisis) állapot	igen	nifedipin spray	5 mg, 1 óra / 2 óra múlva ismételve igen
Cancerogen, proischaemiás, proarrhythmias és vérzést okozó/fokozó klinikailag jelentős hatás nem bizonyított			igen

amlo: amlodipi, felo: felodipin, verap: verapamil, dilti: diltiazem, DHP: dihiropiridin

- A fenilalkilamin típusú szerek a szívfrekvencia redukciójával is és negatív inotrop hatásukkal is csökkentik a szívizom energiaigényét.

Az experimentális kedvező adatok és a klinikai hatékonyság ismeretében logikus volt feltételezni, hogy a kalciumantagonisták gátolhatják az atherosclerosis kifejlődését emberi ereken, így a coronariákon is.

Az első humán vizsgálat az INTACT nevet viselte.

AZ INTERNATIONAL NIFEDIPINE TRIAL ON ANTIATHEROSCLEROTIC THERAPY (INTACT) VIZSGÁLAT

A vizsgálat célja volt megállapítani, hogy a nifedipinnel végzendő, 3 évig tartó kezelés gátolja-e a coronariasclerosis progresszióját. A kettős-vak, randomizált, placebokontrollal szemben alkalmazott rövid hatású nifedipin effektusát a klinikai események követése mellett kvantitatív, komputerizált értékelésű coronarographiával is ellenőrizték 65 évnél fiatalabb, 425, legalább egy rizikófaktorú betegben, akiknél a koszorúerek többsége érintetlen volt, de néhány éren lokális szűkület vagy elzáródás volt kimutatható, illetve olyanokban is, akiknél egy koszorúéren bypass műtét vagy angioplastica történt. Vizsgálták az újonnan kialakuló coronariaplaque-ok számát a bal anterior descendensen, a ramus circumflexuson és a jobb a. coronarián. A betegeket a vizsgálat kezdetekor már kimutatható koszorúérplaque-ok súlyossága szerint három csoportba osztották.

A kezelést napi 3-szor 5 mg nifedipinnel kezdték, s a dózist 3-szor 10 mg-ra, 4 hét múlva 3-szor 20 mg-ra, majd 9 hét után 4-szer 20 mg-ra növelték a megfelelő placebokontroll alkalmazásával. A betegek kaphattak nitrátot, béta-blokkolót, aspirint, anticoagulant, illetve lipidcsökkentőt (6–13%-ban a placebo-, illetve nifedipin-csoportban) is. A compliance-t vizetvizsgálattal is ellenőrizték.

A koszorúerek állapotát 18 540 segmentumon vizsgálták.

A 425 randomizált beteg közül 282 (134 nifedipinnel, 148 placebóval kezelt beteg) fejezte be protokoll szerint a vizsgálatot 143 betegnél a kezelést a protokolltól való eltérés miatt korábban fejezték be, de közülük 66-nál készült második angiogram is, így 348 beteg (173 nifedipinnel és 175 placebóval kezelt) coronarogramját értékelték.

A nifedipinnel és a placebóval kezelt betegek alapadatai statisztikailag nem tértek el. Közülük, az akkori meghatározás szerint (vérnyomás >160/95 Hgmm) 12%-nak, illetve 11%-nak volt hypertóniája és 60–60%-nak dyslipidaemiája (összcholeszterinszint >6,21 mM/l). A placebocsoportban a coronarialaesiók aránya 3,75%, a nifedipin-csoportban 3,46% volt (NS).

A vizsgálat három éve alatt a dohányzó betegek aránya 84%-ról 24%-ra csökkent mindkét csoportban, az összcholeszterinszint nem változott, de a nifedipinnel kezeltben az LDL-koleszterin 4,71-ről 4,14-re, a HDL-koleszterin pedig 1,19-ről 1,02 mM/l-re csökkent, a placebóval kezeltben a koleszterinfrakciók nem változtak. A normotensív betegek vérnyomása szignifikánsan ($p < 0,0001$), 126/79-ről 135/84 Hgmm-re nőtt a placebocsoportban és 127/79-ről 136/85 Hgmm-re a nifedipinnel kezeltben. A hypertóniás betegek

vérnyomása ezzel szemben 162/97 Hgmm-ről 145/89 Hgmm-re (placebocsoport), illetve 162/98 Hgmm-ről 139/88 Hgmm-re (nifedipin-csoport) csökkent, tehát a systolés vérnyomás nagyobb mértékben csökkent a nifedipinnel kezeltben, mint a placebocsoportban.

A vizsgálat ideje alatt észlelt *cardiovascularis események száma* (összesen 96 esemény: 52 a nifedipin-csoportban, 44 a placebocsoportban; $p=0,60$), a nem fatalis myocardialis infarctusok, az instabil angina pectorisok, a PTCA-k és a coronariabypass műtétek száma nem tért el szignifikánsan a két csoportban. A szív eredetű (myocardialis infarctus) halálesetek száma a placebocsoportban 2 (0,78%), a nifedipin-csoportban 8 (2,4%) volt. Ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A halálesetek a vizsgálat első néhány hónapjában a már előzőleg myocardialis infarctust elszenvedett betegeknél történtek.

A meglévő coronarialaesiók a nifedipin-csoportban a betegek 28%-ában progrediáltak, 10%-ban regresszió volt kimutatható, a placebocsoportban ezek 24%-ban progrediáltak és 14-ban regrediáltak, így a két csoport adatai nem tértek el szignifikánsan. Megállapítható volt tehát, hogy nifedipin nem hatott a meglévő coronarialaesiókra.

Ezzel szemben az újonnan keletkezett laesiók száma a vizsgálat 3 éves periódusa alatt mindhárom koszorúérágon a nifedipinnel kezelt betegekben szignifikánsan csökkent. 103 új laesio (0,59%) keletkezett a nifedipinnel kezelt betegekben és 144 (0,82%) a placebocsoportban, tehát az új laesiók gyakoriságát nifedipin 28%-kal csökkentette ($p=0,034$), azonban a keletkezett laesiók mértéke nem különbözött (9,9% vs. 10,4%). Ez a kedvező hatás mindhárom súlyossági csoportban egyaránt kimutatható volt (10).

A betegeket a vizsgálat első három évének lezárása után újabb 3 évig tovább követték úgy, hogy ekkor már minden beteg nifedipin-kezelésben részesült. A 6 év után megismételt coronarographia azt mutatta, hogy az újonnan keletkező laesiók gyakorisága az első fázisban nifedipinnel kezeltben a vizsgálat kezdetéhez képest 78%-kal csökkent, s a betegek 2/3-ában nem keletkezett új laesio. A kezdetben placebóval, majd később nifedipinnel kezeltben az új laesiók gyakorisága 73%-kal csökkent, így az első három év végén a két csoport között még kimutatható szignifikáns különbség a 6. év végére eltűnt. A 6. év végén sem volt különbség a korábban rövid hatású nifedipinnel és a placebóval, majd nifedipinnel kezelt betegek *cardiovascularis mortalitása* között (11).

AZ INTERVENTION AS A GOAL IN HYPERTENSION TREATMENT (INSIGHT) VIZSGÁLAT

A randomizált, kettős-vak, aktív kontrollós vizsgálatba, mely 1994-ben indult, systolodiastolés hypertóniás (vérnyomás >150/95 Hgmm), vagy izolált systolés hypertóniás (ISH) (systolés vérnyomás > 160 Hgmm), 55–80 év közötti betegeket vontak be 703 centrumban, Észak- és Nyugat-Európában, valamint Izraelben. A betegeknek a hypertónián kívül még legalább egy elfogadott *cardiovascularis rizikótényezője* volt (dyslipidaemia, dohányzás, családi korai myocardialis infarctus előfordulás, balkamra-hypertrophia, stabil angina pectoris, EKG-n balkamra-strain jelei, perifériás obliteratív arteriosclerosis – Fontaine II–IV.). A vizsgálatot 1999-ben fejezték be.

Az alapadatokat és a diabetesben kapott eredményeket a két legfontosabb publikáció (12, 13) alapján ismertetem. A vizsgálat többi alcsoport analíziseit (ABPM, vesebetegségek, ér-betegségek és endothelfunkció, coronaria-atherosclerosis) egy következő összefoglalóban tárgyalom.

A vizsgálat célja volt megállapítani, hogy:

- az újabb (nifedipin-GITS) és a régi (amilorid + hydrochlorothiazid) kezelés hatása eltérő-e a nagy rizikójú hypertoniás betegek mortalitására és morbiditására;
- a meglévő rizikófaktorok (dohányzás, diabetes mellitus, balkamra-hypertrophia vagy a hypertonia típusa (systolodiastolés vagy izolált systolés) befolyásolják-e a kezelésre adott vérnyomásválaszt;
- tehát ezek a betegek több vérnyomáscsökkentő gyógyszerre szorulnak-e, hogy elérjék a célvérnyomást (<140/90 Hgmm).

A kettős-vak elrendezésű vizsgálatba bevont és randomizált 6575 hypertoniás beteget vagy a tartós hatású nifedipinnel (3157 beteg: Adalat-GITS®), vagy az amilorid + hydrochlorothiazid kombinációval (3164 beteg: Co-Amilozid®) kezelték, random allokáció szerint a bevezető 2–4 hétig tartó placeboperiódus után. A kezdeti kezelés tehát vagy 30 mg/die nifedipin GITS (Nif), vagy 2,5 mg amilorid + 25 mg hydrochlorothiazid (AHCTZ) kezelést kaptak. A cél a vérnyomás normalizálása (<140/90 Hgmm) vagy legalább 20/10 Hgmm-rel történő csökkentése volt. Ha az alkalmazott adagokkal vagy azok megkétszerezésével ez nem következett be, akkor második szerként atenololt vagy enalapril is kaphattak a betegek, illetve 12 hét után a kalciumantagonisták és a diureticumok kivételével minden más antihypertensivumot is alkalmazhattak a vizsgálók. A három évig tartó vizsgálatot 4186 beteg fejezte be (1898 a Nif-, 2116 a AHCTZ-csoportban). A kezelés végén a betegek 69%-a (Nif), illetve 72%-a (AHCTZ) kapott monoterápiát. Az aktív kezelést kapott betegek száma a Nif-csoportban 3157, az AHCTZ-csoportban 3164 volt, ezek adatait vonták be a statisztikai analízisbe [intention to treat (ITT) analízis].

A vizsgálat *primer kombinált végpontja* a cerebrovascularis és cardiovascularis halálozás a nem halálos stroke-kal, myocardialis infarctussal és szívelégtelenséggel együtt. Másodlagos végpontként tanulmányozták az öszmortalitást, a vascularis halálozást, a nem halálos vascularis események gyakoriságát, az átmeneti cerebrovascularis attackok (TIA) számát, az angina pectoris és a veseelégtelenség gyakoriságát, a vesefunkció változását, a keletkező diabetes mellitus, kőszvény és perifériás érbetegségek gyakoriságát. Külön alvizsgálatban (sub-study) tanulmányozták az alkalmazott gyógyszerek hatását az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) változóira, az endothelfunkcióra és a coronariacalcificatio alakulására.

A betegek alapadatai, az életkor, a vérnyomás, egyidejű egyéb rizikófaktorok, illetve társbetegségek gyakorisága a két kezelési csoportban nem tért el szignifikánsan: a dyslipidaemia 52,1, illetve 52%-ban, a dohányzás 28,2, illetve 28,5%-ban, a diabetes mellitus 20,6, illetve 20,6%-ban, kimutatható coronariabetegség 6,6, illetve 6,2%-ban, előzetes myocardialis infarctus 6,2, illetve 5,9%-ban, perifériás

occlusiv arteriabetegség 5,7, illetve 5,5%-ban, proteinuria 3,1, illetve 2,3%-ban fordult elő a két csoportban.

A vizsgálat eredményei. Vérnyomásválasz. A vizsgálat teljes betegpopulációjának adatait tekintve a vérnyomás a placeboperiódus végén tapasztalt 173/99-es átlagértékről a vizsgálat végére 138/82 Hgmm-re (átlag 33/17 Hgmm-rel) csökkent. A diastolés vérnyomást mindegyik előre meghatározott rizikócsoportban sikerült 85 Hgmm alá csökkenteni, a systolés vérnyomást a diabeteses csoport kivételével mindegyik csoportban sikerült 140 Hgmm alá redukálni. Ez volt tehát az első olyan, nagyszámú betegcsoportot vizsgáló tanulmány, melynek végén az elért átlagvérnyomás kisebb volt, mint 140/90 Hgmm, tehát megfelelt az eredmény a hypertonia terápiás útmutatóknak (1-3). A vizsgálat folyamán a szívfrekvencia kismértékben csökkent mindkét csoportban 78-ról 74 szívütés/min-re, a két csoport adatai között nem volt statisztikai különbség.

A diabeteses betegeknek magasabb kezdeti és magasabb utolsó systolés vérnyomásuk volt (174/94, illetve 141/82 Hgmm), mint a nem diabeteseseknek (171/98, illetve 138/82 Hgmm), így a pulzusnyomásuk is nagyobb volt. A különbség a systolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,0001$). Ennek elérésére több gyógyszert is kellett alkalmazni a diabeteses csoportban (második szert 38,4%-ban, harmadikat 6,58%-ban), mint a nem diabetesesekben (második szert 27,6%-ban, harmadik szert 3,13%-ban) ($p < 0,001$).

Az izolált systolés hypertoniás (ISH) betegekben a systolés vérnyomás változása (171-ről 140 Hgmm-re) kisebb volt, mint a systolodiastolés hypertoniás betegekben (172-ről 138 Hgmm-re) ($p < 0,0001$), de a diastolés vérnyomás kisebb mértékben csökkent (88-ről 78 Hgmm-re, illetve 102-ről 83 Hgmm-re). Ugyanakkor ehhez második gyógyszert csak 27%-ban ($p < 0,01$), harmadikat 3,6%-ban igényeltek, míg a systolodiastolés hypertoniásokban második gyógyszert 30,6%-ban, harmadikat 3,9%-ban alkalmaztak. Igen érdekes volt a diastolés vérnyomás változása ebben a betegcsoportban: ha az ISH betegek dohányoztak és kimutatható arteriosclerosisuk is volt, akkor a diastolés vérnyomás az alkalmazott kezelés hatására szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent, így a pulzusnyomás ezekben a betegekben kisebb mértékben csökkent, mint a többiek esetében ($p < 0,001$).

Az egyéb rizikófaktorok nem gyakoroltak hatást az alkalmazott kezelések vérnyomáscsökkentő effektusára, azonban az alkalmazott vérnyomáscsökkentő szerek száma nagyobb volt akkor, ha a betegeknek kimutatható arteriosclerosis, előzőleg elszennvedett myocardialis infarctusa, balkamra-hypertrophia vagy proteinuriaja volt.

A korrelációs számítások szerint első dózis hatására bekövetkező vérnyomáscsökkenés kisebb volt akkor, ha a betegeknek kimutatható arteriosclerosis volt vagy ha dohányoztak. Érdekes, hogy ebben a tekintetben a systolés és a diastolés vérnyomás egymástól függetlenül viselkedett: a systolés vérnyomás-változást az alap systolés vérnyomás, a diastolés változást az alap diastolés vérnyomás határozta meg.

A vizsgálat primer végpontjára gyakorolt hatás tekintetében a két kezelési csoport adatai között nem volt szignifikáns eltérés (Nif: 6,3%, 18,2/1000 betegév; AHCTZ: 5,8%, 16,5/1000 betegév) ($p = 0,34$). A diabeteses betegekben ez gya-

koribb volt, mint a nem diabetesesekben, de a két kezelés között itt sem volt eltérés (Nif: 8,3%, AHCTZ: 8,4%). Érdekes, de az irodalmi adatok alapján várható is volt, hogy az északi államokban (Svédország, Norvégia, Dánia, Hollandia, UK) a primer végpont gyakoribb volt (20,2/1000 betegév), mind a mediterrán országokban (Franciaország, Olaszország, Izrael, Spanyolország), ahol a az 12,0/1000 betegév volt.

A vizsgálat egyéb eredményei. A két kezelési csoportban nem tért el az ösztimortalitás és a nem halálos végpontok gyakorisága. Mindkét kezelés esetén a cardiovascularis végpontok gyakrabban fordultak elő, mint a cerebrovascularis végpontok. Az új diabetes mellitus keletkezésének gyakorisága a Nif-csoportban 4,3%, az AHCTZ-csoportban 5,6% volt, a glomerularis filtratio csökkenésének mértéke a Nif-csoportban 2,3, az AHCTZ-csoportban 3,8 ml/min volt, ezek a különbségek szignifikánsnak bizonyultak ($p=0,02$). Hasonlóképpen az új perifériás érbetegség és az új köszvény keletkezése is ritkább volt a Nif-, mint az AHCTZ-csoportban ($p<0,05$). A nem halálos myocardialis infarctusok egyforma gyakorisággal fordultak elő a két kezelési csoportban, azonban a halálos esetek gyakoribbak voltak a Nif- (0,5%), mint az AHCTZ- (0,2%) csoportban ($p=0,017$). A nem halálos szívelégtelenség gyakrabban keletkezett a Nif- (0,8%), mint az AHCTZ- (0,3%) csoportban, de a halálos esetek gyakorisága nem különbözött (0,1%, illetve $<0,1\%$; $p=0,63$). A hirtelen halál (0,5% vs. 0,7%), a nem halálos stroke (1,7% vs. 2,0%), gyakorisága nem különbözött a két csoportban.

A metabolikus mellékhatások tekintetében több jelentős különbség mutatkozott a két kezelés között. Az AHCTZ-csoportban gyakoribb volt a hyperglykaemia (5,6 vs. 7,7%), a hypercholesterinaemia (5,9 vs. 6,4%) és a hyperurikaemia (1,3 vs. 6,4%), mint a Nif-csoportban. Ennek megfelel az a tapasztalat is, hogy a Nif-csoportban kevesebb köszvény (1,3% vs. 2,1%), perifériás érbetegség (3,0% vs. 5,3%) és új diabetes mellitus (4,3% vs. 5,6%) keletkezett, mint az AHCTZ-csoportban.

Az INSIGHT vizsgálat tehát bebizonyította, hogy:

- a megfelelően megválasztott kezeléssel a terápiás útmutató által kitűzött célvérnyomás ($<140/90$ Hgmm) a betegek túlnyomó többségében elérhető;
- a tartós hatású nifedipin-készítmény (GITS) előnyei között felsorolható a diureticummal szemben a kedvezőbb hatás a metabolikus változókra, az újonnan keletkező diabetes mellitusra, perifériás érbetegségekre és köszvényre;
- kedvezőbb hatás a glomerulusfiltratio csökkenésére.

Az INSIGHT vizsgálat tehát egyértelműen azt mutatja, hogy tartós vérnyomáscsökkentő kezelés esetén a vérnyomáscsökkenés mértéke mellett a választandó gyógyszer is jelentős hatást gyakorol a hypertonia bizonyos szervei szövödményeire és a jelentkező társbetegségek kifejlődésére.

IRODALOM

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Internal Med 1997; 157:2413-2446.
2. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-183.
3. A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. 5. Kiegészített és módosított kiadás. Szerk.: Kiss I, Farsang Cs. Hypertonia és Nephrologia 2001; 5(S1):1-44.
4. A kalciumantagonisták alkalmazása cardiovascularis, renalis és anyagcsere betegségekből. A Magyar Hypertonia Társaság Konszenzus Konferenciája. Szerk. Kiss I. Hypertonia és Nephrologia 2001; 5(S5):219-234.
5. Alföldi S. A kalciumantagonisták antiatheroscleroticus hatásai az újabb klinikai vizsgálatok tükrében. LAM, 2001; 11:559-562.
6. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. NEJM 1976; 295:369-377.
Rossi GP, Pavan E, Pessina AC: Role of genetic, humoral and endothelial factors in hypertension-induced atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (Suppl.5): S75-SW84.
Mason RP, Walter MF, Trumbore MW et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol 1999; 31:275-281.
Ferro CJ, Webb DJ. Endothelial dysfunction and hypertension. Drugs 1997; 53(Suppl.1):30-41.
7. Nilson J, Sjölund M, Palmberg L, et al. The calcium antagonist nifedipine inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. Atherosclerosis 1985; 58:109-122.
8. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of Nitric Oxide Availability After Calcium Antagonist Treatment in Essential Hypertension. Hypertension 2001; 37(3):943-948.
9. Waters D, Lesperance J, Francetich M, et al. A controlled trial to assess the effect of calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. Circulation 1990; 82:1940-1953.
Opie LH. Mechanism whereby calcium channel antagonists may protect patients with coronary artery disease. Eur Heart J 1997; 18:A92-A104.
Kickenweiz E, Köppel H, Boosbrugger B, Gasser R. The rationale of using calcium antagonists in the treatment of ischaemic heart disease. J Clin Basic Cardiol 1999; 2:181-186.
10. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, et al. on behalf of the INTACT Group Investigators: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial of Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). Lancet 1990; 335:1109–1113.
11. Rafflenbeul W. Anti-atherosclerotic effect of nifedipine: the 6-years-follow-up of INTACT. XIII World Congress of Cardiology, 1998: Adalat Satellite Symp.(A).
12. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356:366-372.
13. Brown MJ, Castaigne A, deLeeuw PW, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to anti-hypertensive treatment. Hypertension 2000; 35:1038-1042.

Az L-arginin-anyagcsere lehetséges útvonalai

L-arginine metabolic pathways

Wagner László, Wittmann István, Kovács Tibor, Wagner Zoltán, Mazák István, Vas Tibor,
Csiky Botond, Molnár Gergő, Nagy Judit
Pécsi Tudományegyetem, II. számú Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs

Levelezési cím:

Wagner László

Pécsi Tudományegyetem, II. számú Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

Telefon: 72 / 536-050

Fax: 72/ 536-051

E-mail: wagnerl@bel2.pote.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az L-arginin semiesszenciális aminosav. A keringésbe kerülő L-arginin termelődésének fő helye a vese proximális tubulusa. Az L-arginin főként kationos aminosav-transporter segítségével jut a sejtekbe, ahol sokféle módon metabolizálódhat physiologásan: L-argininra nemcsak a fehérjék szintéziséhez van szükség, de jelentős szerepe van az urea, kreatinin, nitrogén-monoxid, agmatin, poliaminok, glutaminsav, illetve a prolin termelődésében is. Így részt vesz a nitrogénegyensúly fenntartásában, az értónus szabályozásában, a thrombocyták és fehérvérsejtek kitapadásának befolyásolásában, az immunrendszer szabályozásában, a neurotransmisszióban, a sejt- és szövetnövekedésben és sejt-differenciálódásban, a kollagénszintézisben, de növeli a spermiumok számát és mobilitását, emeli a thymus lymphocytaszámát, segíti a tumor felismerést és a szervezet antitumor válaszát is. A metabolikus útvonalak megoszlása, az egyes útvonalak L-arginin-fogyasztásának mértéke, sőt a metabolitok és az egyes útvonalak interakciója különböző módon változhat mind szövet-, szervspecifikusan, mind bizonyos (vese) betegségekben a physiologiás állapothoz képest.

Kulcsszavak: L-arginin, metabolizmus, nitrogén-monoxid

SUMMARY L-arginine is a semi-essential amino acid. The majority of circulating L-arginine is produced in the proximal tubules of the kidney. L-arginine enters the cells mainly via the cationic amino transporters. There are several physiologic pathways of L-arginine metabolism: L-arginine is used for protein synthesis, it plays an important role in the synthesis of urea, creatinine, nitric oxide, agmatine, polyamines, glutamate and proline. Thus, it is responsible for the maintenance of nitrogen balance and the regulation of vascular tone. It also influences the adhesion of platelets and white blood cells. Furthermore, L-arginine takes part in the regulation of the immune system, neurotransmission, in the cellular- and tissue growth, cell differentiation and collagen synthesis. It increases the number and mobility of sperms, increases the lymphocyte number of the thymus, helps in tumor recognition and the anticancer response. There may be tissue- and organ specific differences both in physiologic conditions and (renal) diseases in the L-arginine metabolism, depending on the L-arginine usage of the different metabolic pathways, the interactions between the metabolites and pathways using L-arginine.

Key-words: L-arginine, metabolism, nitric oxide

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (2):104–112.

Rövidítések

ADK arginin-dekarboxiláz
ADMA aszimmetrikus dimetil-arginin
AGAT arginin-glicin-amidotranszferáz
AL argininoszukcinát-liáz

AS argininoszukcinát-szintetáz
AtS arginil-tRNS-szintetáz
BAT széles spektrumú aminosav-transporter
(broad spectrum amino acid transporter)
CAT1 kationos aminosav-transporter
(cationic amino acid transporter)

cGMP	ciklikus guanozin-monofoszfát
DAO	diaminoxidáz
DDAH	dimetilarginin-dimetilaminohidroláz
EGF	endothelial growth factor
GFR	glomerularis filtrációs ráta
IL	interleukin
K_f	glomerularis ultrafiltrációs koefficiens
K_m	az enzim maximális aktivitásának feléhez szükséges szubsztrátkoncentráció
L-arg	L-arginin
L-cit	L-citrullin
L-glu	L-glutaminsav
L-NAME	N-nitro-L-arginin-metilészter
L-NMA:	N^G -monometil-L-arginin
L-orn	L-ornitin
LPS	lipopoliszacharid
L-pro	L-prolin
NM	nanomol/l
NO	nitrogén-monoxid
NOHA	N^G -hidroxi-L-arginin
NOS	nitrogén-monoxid-szintetáz (e: endothelialis, n: neuronális, i: indukálható)
NO_2^- , NO_3^-	(összefoglalóan NO_x): nitrit, nitrát
OAT	ornitin-aminotranszferáz
ODK	ornitin-dekarboxiláz
OTK	ornitin-transzkarbamiláz
PDGF	platelet derived growth factor
PRMT	protein-arginin metiltranszferáz
P5C	pirrolin-5-karboxilát
SDMA	szimmetrikus dimetil-arginin
TGF- β	transforming growth factor
μM	mikromol

AZ L-ARGININ ÉLETTANI SZEREPE L-argininre (L-arg) nemcsak a fehérjék szintéziséhez van szükség, de jelentős szerepe van az urea, kreatin(in), nitrogén-monoxid (NO), agmatin, poliaminok, glutaminsav, illetve a prolin termelésében is. Ezek az anyagok keresztül szerepe van a nitrogénegyensúly fenntartásában (fehérjelebonlási termékek eliminációja, izomanyagcsere), az értónus szabályozásában, a trombocyták és fehérvérsejtek kitapadásának befolyásolásában, az immunrendszer szabályozásában, a neurotranszmisszióban, az RNS-szintézisben és következményesen a sejt- és szövetnövekedésben és sejt differenciálódásban, a kollagén-szintézisben, de növeli a spermiumok számát és mobilitását, emeli a thymus lymphocytaszámát, segíti a tumorfelismerést és a szervezet antitumor válaszát is (48, 55, 71).

AZ L-ARGININ SZEREPE A NÖVEKEDÉSBEN ÉS A TÁPLÁLKOZÁSBAN Az L-arg-t sokáig nem essentialis aminosavnak tekintették, kiderült viszont, hogy bizonyos állapotokban, illetve betegségekben nélkülözhetlenné válhat. Kifejlett egyedekben az L-arg semiessentialis aminosav, míg a növekedés során a megnövekedett igény miatt essentialis. Forrásai a szervezet számára egyrészt exogének: diétás bevétel, napi 1–5 g, ennek kb. 30–44%-a kerül az ileumból és a jejunumból a splanchnicus keringésbe, a maradék kb. 56–70% a bélhámsejtek által katabolizálódik, illetve a széklettel távozik, másrészt endogének: szintézis a vesében és a májban. A normál diéta kb. 1–3%-át és a teljes fehérjebevitel kb. 5–6%-

át alkotja az L-arg (12, 48, 51, 55). Megemlítendő, hogy magas hőmérsékleten az L-arg-t és glükózt tartalmazó oldatokban (ételek hőkezelése) szabad gyökök, előrehaladott glikációs produktumok keletkezhetnek, melyeket sikerült kimutatni elektronspin-rezonancia technikával. Ezek a táplálékkal a szervezetbe jutva különböző módon károsíthatják a szöveteket. Csökkent vesefunkció esetén, kiválasztódásuk lassulása miatt fokozott jelentőségük lehet (67). Az említett produktumok testhőmérsékleten is keletkezhetnek: metilglioxál és L-arg [illetve L-arg helyett L-ornitin (L-orn), L-citrullin (L-cit), L-alanin, L-NAME) reakciója során, lúgos közegben (41, 68).

AZ L-ARGININ SZINTÉZISE Az L-arg szintézis fő helye a vese (kb. 60%). A májban is jelentős L-arg termelés folyik, de az ott jelenlévő nagy fokú arginázhatás miatt az L-arg nagy része metabolizálódik és így nem kerül a keringésbe. Kismértékű L-arg-szintézis az endothelsejtekben és macrophagokban is folyik (51, 55, 71). Az L-arg becsült *in vivo*, *de novo* szintézise kb. 16 $\mu\text{mol/kg/h}$, mely konstans (12), és az endogén keringő L-arg mindössze 5–15%-át teszi ki. Utóbbi nagy részét a teljestest-fehérje metabolizmusa határozza meg (71).

VESE A vese a vékonybélből a keringésbe jutott L-cit kb. 83%-át veszi fel a proximális tubulusokon keresztül, majd az argininoszukcinát-szintetáz (AS) segítségével L-aszpartát beépítésével argininoszukcinátot képez, melyet az argininoszukcinát-liáz (AL) alakít át L-arg-ná (fumarát termelődése mellett; arginin-citrullin ciklus vagy citrullin-NO ciklus), ami szinte teljes mennyiségben a keringésbe jut (31, 46, 55), mivel a vesében az arginázaktivitás elkülönül az L-arg-bioszintézis fő helyétől (35). Az AS és AL enzimek nagy mennyiségben találhatóak a vesében és a májban, de több szerv és sokféle sejt is expresszálja (45). A vese L-arg-szintézisének mértéke lényegében az L-cit-kínálattól függ. Az L-cit fő forrása a vékonybél, ahol az izom aminosav-catabolizmusból származó L-glutamin, és a felszívódott glutamin és glutaminsav alakul át L-cit-ná így az L-arg szintézis nagyrésze a „vékonybél-vese tengely” működés eredménye (55, 71).

MÁJ A máj a keringésből az L-cit kevesebb, mint 0,25%-át veszi fel, mivel saját teljes, nagyon intenzíven működő ureaciklussal rendelkezik (az arginázaktivitás kb. 50–100-szor nagyobb a májban, mint a vesében, 55).

ENDOTHELSEJTEK Az endothelsejtek is újrahasonosítják a NOS enzim termelte L-cit-t, azt ismét L-arg-ná alakítva (AS és AL enzimek segítségével), illetve fehérjékből valószínűleg peptidil-L-arg-eket is felszabadítanak (23, 71), illetve exogén L-cit-t is felhasználnak az L-arg szintéziséhez (69). Az L-glutamin gátolja az L-arg szintézist: egyrészt az L-cit felvételének kompetitív gátlása révén, másrészt az AS-aktivitás blokkolásával (61, 69, 71).

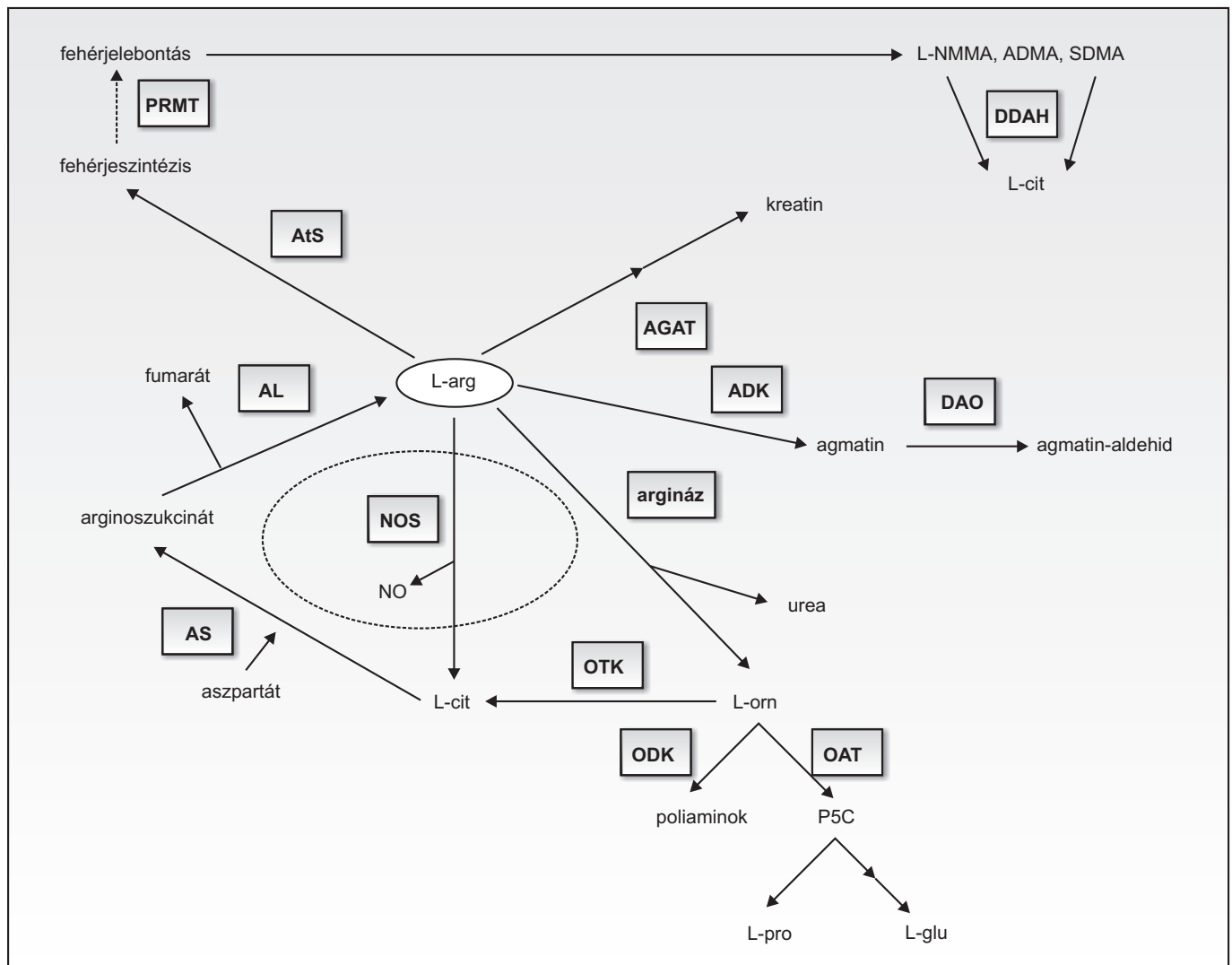
MACROPHAGOK Az indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz (iNOS) enzim indukciójával együtt az AS enzim is indukálódik a macrophagokban (de minden nem hepaticus eredetű sejtben is), így az iNOS megnövekedett szubsztrátigényét az L-cit újrahasonosításával elégíti ki. A sejtenyészetben kapott eredmények ellenére (mind endothelsejtekben, mind macro-

phagokban) az L-arg újrahasonosításának szerepe az in vivo NO-termelésben még nem tisztázott (45, 71).

AZ L-ARG TRANSPORTJA Az L-arg transzportját különböző transzporter rendszerek végzik (y^+ , $b^{0,+}$, $B^{0,+}$, y^+L), melyek közül az y^+ rendszer kationos aminosavakra szelektív, míg a többi neutrális aminosavakat is transzportál. Az y^+ rendszer nátriumtól független, és az L-arg felvétele szempontjából a legjelentősebb (az L-orn és L-lizin felvételét is mediálja). Újabban bizonyos transzmembrán fehérjéket fedeztek fel [CAT-1, CAT-2A, CAT-2(B) és CAT-3; kationos aminosavtranszporterek), melyek aminosavtranszporter tulajdonságai megegyeztek az y^+ rendszerével, de nem tisztázott, hogy

utóbbi tartalmaz-e más molekulákat is az előbb említetteken kívül, mindenesetre annyi bizonyos, hogy az y^+ rendszer a CAT transzporterek működésének expressziója. Emellett kimutattak úgynevezett BAT fehérjéket is (rBAT és 4F2hc, széles spektrumú transzport fehérjék), melyek valószínűleg transzportregulátorok (16). A vesében kimutatták a CAT-1 (ubikviteren fordul elő) mRNS-ét is. Más kationos aminosavak és pozitív töltésű analógok gátolják a y^+ rendszer működését (L-orn, L-lizin, N^G -monometil-L-arginin, N^G -iminoetil-L-ornitin) (71).

Az urea nagy (uraemiásokban előforduló) koncentrációban csökkenti az endothelsejtekbe történő L-arg transzportot (lásd az ureánál).



1. ábra. Az arginin metabolizmusa. Rövidítések: ADK: arginin-dekarboxiláz; AGAT: arginin-glicinamidinotranszferáz; AL: argininoszukcinát-liáz; AtS: arginil-tRNS-szintetáz; AS: argininoszukcinát-szintetáz; DAO: diaminoxidáz; DDAH: dime-tilarginin-dimethylaminohidroláz; L-arg: L-arginin; L-cit: L-citrullin; L-glu: L-glutaminsav; L-orn: L-ornitin; L-pro: L-prolin; NO: nitrogén-monoxid; NOS: nitrogén-monoxid-szintetáz; OAT: ornitin-aminotranszferáz; ODK: ornitin-dekarboxiláz; OTK: ornitin-transzkarbamiláz; PRMT: protein-arginin-metiltranszferáz; P5C: pirrolin-5-karboxilát. Az OTK enzim csak hepatocytákban és vékonybél epithelialis sejtekben fordul elő. (Az ábra az ismert interakciókat az áttekinthetőség kedvéért nem mutatja; ezeket lásd a szövegben). Az ábra közepén a szaggatott kör az urea-ciklust jelzi

AZ L-ARG METABOLIZMUSA Az L-arg anyagcserét foglalja össze az 1. ábra. Az 1. és 2. táblázat a fontosabb metabolitok normálértékeit mutatja be a plasmában és a vizeletben.

Az enzimatikus reakciók közül meghatározóak az argininoszukcinát-szintetáz, a két argináz, a három nitrogén-monoxid-szintetáz és az arginin-dekarboxiláz katalizálta folyamatok. Az argininoszukcinát-szintetáz, az arginázok, a nitrogén-monoxid-szintetáz enzimek és a kationos aminosavtranszporter aktivitásának jelentős hatása van az L-arg anyagcseréjére egészséges egyéneknél és vesebetegekben. Komplex interakciók jellemzik ezen enzimek működését, melyek közül egyre több szerepet tulajdonítanak az arginázok szabályozó

hatásának az NO, poliaminok, L-prolin (L-pro) és L-glutaminsav szintézisében. Tovább bonyolítja a képet a különböző enzimek mind szervspecifikus (pl. máj, vékonybél, vese), mind subcellularis kompartmentalizációja, illetve az enzimek expressziójának változása a diétás, hormonális és citokin behatásokra (71).

A NITROGÉN-MONOXID-ÚT A nitrogén-monoxid-szintetáz enzim (NOS) L-arg-ból nitrogén-monoxidot és L-cit-t hasít, N^G-hidroxi-L-arginin (NOHA) intermedier keletkezésén keresztül. Az NO lipofil, rövid félleletidejű ($T_{1/2} = 2-6$ másodperc), nagyon reaktív molekula, melyet fiziologiásan a vörösvértest hemoglobinja oxidál stabil végtermékké (NO₂⁻, NO₃⁻, összefoglalóan NO_x), illetve a szuperoxid-molekula inaktív reaktív oxidáns hatású peroxinitrit keletkezése közben (ha a szuperoxid szintje megnő, és nem bontja el a szuperoxid-dizmutáz). A NO aktiválja a simaizomban levő szolubilis guanilat-cikláz enzimet, mely GTP-ből cGMP-t termel, ez simaizomrelaxációt okoz, illetve gátolja a trombocyták összecsapódását és az endotheliumhoz való tapadását, valamint a fehérvérsejtek adhaeszióját az endotheliumhoz.

A NOS-nak három izomerje létezik, melyek mindegyike előfordul a vesében:

- Az *eNOS* (endothelialis NOS) legfőképpen a vese érrendszer endothelsejtjeiben található, de kimutatták a proximális tubulusokban, a Henle-kacs felszálló vastag szárában a velőben és a gyűjtőcsatornában is.
- Az *nNOS* (neuronalis NOS) előfordul a macula densában, a glomerularis parietalis epitheliumban, a glomerularis efferens arteriolák endothelsejtjeiben, a vesemedence idegeiben, a perivascularis idegekben, a kérgi és velői gyűjtőcsatornában, a Henle-kacs velői vékony szárában.
- Az *iNOS* (indukálható NOS) megtalálható fiziologiásan a proximális tubulusban, a Henle-kacs velői vastag felszálló szárában, a kérgi és velői gyűjtőcsatornában, az arteriae arcuatae-ban, a vasa recta kötegeiben és egyes adatok szerint a glomerularis afferens arteriolákban.

1. táblázat. Néhány fontosabb L-arg-metabolit normál-szintje emberi plasmában (μM= mikromol)

Plasma	Koncentráció	Referencia
L-arginin	60–120 μM	7
	74±5 μM	17
	125±5,5 μM	44
	80–100 μM	55
	68±10 μM	58
	81±13 μM	59
L-citrullin	50±8,6 μM	44
	37±3 μM	49
	30–40 μM	55
	30±3 μM	58
	26±2 μM	59
L-ornitin	111±6,8 μM	44
	65±3 μM	49
N ^G -hidroxi-L-arginin (NOHA)	9 μM	77
NO (szabad)	~3 nM	62
ADMA	0,41±0,09 μM	4
	0,36±0,08 μM	5
	0,73±0,06 μM	17
	1±0,1 μM	26
	0,5–1 μM	33
	0,4±0,1 μM	58
	0,4±0,08 μM	59
	1,15±0,13 μM	65
SDMA	0,379±0,104 μM	4
	0,37±0,11 μM	5
	0,5±0,04 μM	17
	0,8±0,1 μM	26
	0,14±0,04 μM	58
	0,12±0,02 μM	59
L-NMA	nem detektálható	58
agmatin	0,29±0,04 μM	22

2. táblázat. Néhány fontosabb L-arg metabolit normál-szintje emberi vizeletben

Vizelet	Koncentráció	Referencia
L-arginin	19–54 μmol/g kreatinin	25
	18,3±9,35 μmol/24 h	39
L-ornitin	8–26 μmol/g kreatinin	25
ADMA	41,5±10,9 μmol/24 h	4
	27–64 μmol/g kreatinin	25
	0,41±0,09 μmol/24 h	39
	13,5±3,1 mg/24 h	65
SDMA	38,9±9,75 μmol/24 h	4
	31–63 μmol/g kreatinin	25
	0,38±0,1 μmol/24 h	39

A NO-nak fiziológiásan [konstitutív NOS (= eNOS és nNOS) hatása] szerepe van a vesében a glomerularis hidrosztatikus nyomás meghatározásában és a glomerularis vérátáramlás szabályozásában (befolyásolja az afferens arteriola tónusát, a renin-elválasztást, a tubuloglomerularis feedbacket), a mesangium tónusának meghatározásán keresztül hat a glomerularis filtrációs felület nagyságára, így megváltoztathatja a glomerularis ultrafiltrációs koefficiensét (K_f), végeredményben a glomerularis filtrációs rátát (GFR); befolyásolja a makromolekulák mesangialis „közlekedését”; az erek tónusának befolyásolásával hat a teljes vesevérátáramlásra (a glomerulusok mellett hat a medulla véráramlására is), a szisztémás vérnyomásra; ezek mellett antithromboticus hatása is van. Az NO-nak fontos feladata még a sejtmembrán nátrium-pumpájának szabályozása, így jelentős szerepe van a tubulusok nátriumvisszaszívásában. Továbbá az NO az angiotenzin-II fiziológiás antagonistája mind a glomerulusokban, mind a tubulusokban, így potens antiproliferatív hatással van az erek simaizomzatára, mesangiumsejtekre és fibroblastokra.

Az indukálható enzim eredetű NO-nak a gyulladásban és immunitásban van jelentős szerepe. Bakteriális lipopoliszacharidok és γ -interferon indukálják az iNOS expresszióját, míg a szöveti regeneráció citokinjei gátolják (TGF- β , PDGF, EGF, IL-4, IL-8) (2, 29, 30, 48, 51-53).

A NO-nak számos más szerepe is van. A jelátviteli mechanizmusokban gátolja saját szintetizáló enzimét, a NOS-t (negatív visszacsatolás), de gátolja a 12-lipoxigenázt, a citokróm P450-t, befolyásolja a ciklooxygenáz működését. Több receptor működésére, jelerősítési mechanizmusokra, a sejt energia-metabolizmusára is hatással van. Gátolja a DNS-szintézist, befolyásolja a vas metabolizmust, az apoptosist. Gátolja a Mn/Fe szuperoxid-dizmutázt, a glutation-reduktázt, a katalázt, az alkohol-dehidrogenázt, a cöroloplazmint stb. (32).

Ingerületátvivőként, vasodilatatorként és a gazdaszervezet védekezésében az NO-nak jótékony hatásai vannak. Excesszív NO-termelés cytotoxicus hatású: reaktív oxigén és nitrogén speciesekkel való reakciója során, melynek kapcsán például peroxinitrit keletkezik, fehérjék tirozin-nitrációja révén és hidroxil szabad gyök keletkezése miatt (2, 29, 30, 51-53).

A kis molekulású NO-lipofil, így a plasmamembránon könnyen átjut. Mivel azonban nagyon reaktív, a humán plazmába nagyrészt S-nitrozo-adduktumként „utazik”, szabad NO nagyon kis mennyiségben van jelen (~3 nM). Az S-nitrozo-adduktumokat S-nitrozo-tiolok (plasmakonzentráció ~7 M) alkotják, melyek 96%-a S-nitrozo-protein, ezek 82%-a S-nitrozo-albumin, melynek félféltideje sokkal hosszabb (több óra), mint az NO-é, így az S-nitrozo-albumin az NO rezervoárjaként funkcionál (62). Újabban kimutatták, hogy a vörösvérsejtek hemoglobinmolekulája nemcsak az ismert oxidációs lépésre képes, melynek kapcsán NO_x keletkezik, hanem az NO-molekula célzott transzportjára is, aminek kapcsán az NO-t a kevésbé oxigenizált régiókban adja le (kb. 1000 hemoglobinmolekulából 1), így segítve a lokális vérátáramlás növelését a vasodilatáción keresztül (20, 21, 50).

Itt kell megemlíteni az „arginin paradox” kifejezést, melyet annak a jelenségnek a leírására használnak, amikor az exogen L-arg adására NOS-aktiváció jön létre annak ellenére, hogy az L-arg már eleve feleslegben van jelen. Az intracelluláris L-arg

koncentráció 100–1000 μM az endothelsejtekben, míg az eNOS K_m -je kb. 3–5 μM , illetve az extracelluláris L-arg-koncentrációt tekintve intakt sejteknél a K_m 73–150 μM , ami a plazma L-arg-koncentrációjával megegyező tartományban van. A jelenség hátterében a caveolaris komplexum (lásd lejjebb) állhat (6, 42, 63, 71).

Az eNOS elsősorban a sejtek perinuclearis régiójában fordul elő, ami Golgi-markerekkel kimutatható, és kisebb, de szignifikáns mennyiségben a plasmamembrán caveolaiban is jelen van (36). Immunhisztokémiai kimutatták, hogy a CAT-1, az eNOS és a caveolin kolokalizáltak fordulnak elő az endothelsejt plasmamembránjának caveoláiban (caveoláris komplexum), ami az extracelluláris L-arg eNOS-hoz történő eljuttatását segíti (kompartmentalizáció) (10, 42).

A NO hozzájárulhat többféle vesebetegség (bizonyítottan immunmediált glomerulonephritis, postischaemiás veseelégtelenség, radiokontraszt-nephropathia, obstructív nephropathia, acut és chronicus allograft rejectio) kialakulásához, szerepe van a diabateses nephropathiában, az uraemiás thrombocytá-diszfunkcióban, a rekurrens thromboticus microangiopathiákban, emellett az atherosclerosis, a sószenzitív hypertonia és a volumenfüggő hypertonia pathogenesisében is (51).

Alacsony L-arg-koncentráció esetén az argináz és a NOS enzimek szubsztráthasználata hasonló mértékű, így elegendő mennyiségű argináz korlátozhatja a NOS szubsztrát hozzáférhetőségét, mely jelenséget leírták sebgyógyulás esetén és a macrophagokban (71). Subsaturáló koncentrációjú L-arg vagy tetrahydrobiopterin (főleg az utóbbi) szuperoxid és hidrogénperoxid termeléséhez vezet mindhárom NOS izomer esetében (40). További interakció a NOHA arginázt gátló hatása (11). Az NO (iNOS eredetű) gátolja az ornitin-dekarboxiláz (ODK) enzimet (valószínűleg az enzim nitrozilációja révén) és a putreszcin-transzportert, ami a poliaminszintézist látja el prekuzorral. Ezekon keresztül az NO gátolja a sejtproliferációt (9). Leírták az eNOS és az nNOS enzimek esetében a szubsztrátgátló hatását is in vitro, ennek mechanizmusa azonban ismeretlen (eNOS-nál feltételezik egy másodlagos kötőhely jelenlétét az L-arg számára), csakúgy mint in vivo jelentősége (56, 63).

Megemlítenő, hogy az L-arg-ből nonenzimatikus módon is keletkezhet NO. Az L-arg hidrogén-peroxiddal reagálva NO-termeléshez vezethet, bár ehhez mindkét anyag magas koncentrációban kell, hogy jelen legyen (>10 mM), ami lehetséges a NOS mikrokozmetében, különösen például atherosclerosis plaque környékén, citokinhatásra (13).

AZ UREA SZINTÉZISE ÉS AZ L-ORNITIN METABOLIZMUSA Az argináz L-arg-ből L-orn-t és ureát hasít, majd az L-orn-t alakítja tovább az ornitin-dekarboxiláz (ODK, poliamin-szintézis), illetve az ornitin-aminotranszferáz (OAT, L-pro-szintézis, L-glutaminsav-szintézis). A poliaminoknak a sejtproliferációban, az L-pro-nak a kollagénszintézisben van szerepe, míg az L-glutaminsav (az L-glutaminnal) a tejben leggyakrabban előforduló aminosavak, illetve utóbbiak prekuzorai a GABA-szintézisnek (γ -aminobutirát), mely fontos ingerületátvivő anyag. Az urea markere a vesefunkciónak, a diétás proteinbevitelnek és a hidrátsági állapotnak.

Az argináznak két izomere van. Az argináz-I, citoszolikus enzim, nagy mennyiségben fordul elő a májban az urea-ciklus

részeként, míg az argináz-II mitochondrialis lokalizációjú, és kisebb mértékben előfordul a vesében, az agyban, a vékonybélben, az emlőmirigyben és a macrophagokban (71). Mindkét izomert kimutatták endothelsejtekben: a konstitutív forma (argináz-I) lipopoliszacharid (LPS) hatása nélkül is jelen van, míg LPS indukálja az argináz-II megjelenését (11). Bár az urea szintézisének legnagyobb része a májban történik, a felszívódó L-arg 40%-át argináz hasítja a vékonybél mucosában (71). Mivel az extrahepaticus szervek nem rendelkeznek teljes ureaciklussal, így az argináz-II szerepe még nem tisztázott (11).

Öröklött hepaticus arginázdefectus esetén kimutatták az argináz-II emelkedett expresszióját vesében (71). Mind az argináz, mind a NOS aktivitása jelentősen gyengébb diabeteses patkányok endothelsejtjeiben (70).

Újabb kutatások alapján az urea uraemiásokban észlelhető magas koncentrációban nem kompetitív módon gátolja endothelsejtek L-arg-transzportját már rövid inkubáció (6h) után (66, 73), mely hatás az ureatranszporter gátlásával kivédhető (66), míg 7 napos inkubáció esetén már az endothelsejtek NOS-aktivitását is gátolja, valószínűleg szubsztrátlimitációt okozva. In vivo, 7 napig ureával etetett normál vesefunkciójú egészséges patkányokban viszont nem változik az NO-termelés, tehát az urea önmagában nem hozza létre a fenti hatásokat egészséges vesében. Emellett az urea uraemiás koncentrációban gátolja a Na^+/K^+ -ATPáz-t, a NaK2Cl kotranszportert, az iNOS aktivitást, a protein-szintézist és több enzimet is (72, 73).

A poliamin-út. Az L-orn további metabolizmusában fontos szerep jut az ODK-nak, a poliaminszintézis kulcsenzimének, mely a vesében, a vékonybélben és más szervekben is megtalálható.

A poliaminok (putreszcin, spermin, spermidin) nélkülözhetetlenek a sejtproliferációhoz és a differenciációhoz. A vese arginázaktivitása stimulálja a poliamin-szintézist, ugyanis az ODK működését az L-orn-kínálat határozza meg (51, 71).

Az L-prolin- és L-glutamin-út. Az OAT enzim L-orn-ból pirrolin-5-karboxilátot (P5C) termel, mely tovább alakulhat L-pro-ná (P5C-reduktáz segítségével), illetve L-glutaminsavvá (P5C-dehidrogenáz aktivitás révén). Az L-pro a kollagén-szintézishez szükséges (a kollagén kb. 22%-a L-pro), az L-glutaminsav és L-glutamin a tej leggyakoribb aminosavai (51, 71).

Megjézés. Az *ornitin-transzkarbamiláz enzim* (OTK) az L-orn-t L-cit-ná alakítja, karbamil-foszfát (melyet a karbamil-foszfát-szintetáz termel ammóniából, szén-dioxidból, ATP segítségével) beépítésével. Az OTK-t humán, illetve patkányvesében nem írták le, csak májban, illetve vékonybél epithelialis sejtekben (45), kimutatták viszont csirkevesében (64).

KREATINSZINTÉZIS A kreatin bioszintézisének első lépését az arginin-glicin-amidotranszferáz (AGAT), másnéven transzaminidáz enzim katalizálja, mely a további biokémiai lépések szempontjából limitáló hatású enzim, és amely által katalizált reakció a vesekéreg proximális tubulusaiban játszódik le. Az L-glicinnel történő egyesülés révén az L-arg-ból az

enzim guanidinoecetsavat hoz létre, mely a májban kreatinné metilálódik, majd a vázizomzatban alakul kreatininné (43, 55). A kreatinin szabadon oszlik el a teljes test víztartalmában, nagyrészt a vizelettel távozik, de tovább is metabolizálódhat, illetve kreatinné is visszaalakulhat. A kreatinin a leggyakrabban használt vesefunkciós marker (55).

AZ AGMATIN-ÚT Az agmatint az arginin-dekarboxiláz (ADK) enzim szintetizálja L-arg-ból, szén-dioxid keletkezése mellett. Az agmatint a diaminoxidáz (DAO), másnéven agmatináz enzim bontja tovább, agmatin-aldehidet (guanidino-butiraldehidet) termelve. Az ADK enzim a vesében mind a kéregben, mind a velőben megtalálható, emellett az agyszövet, a máj, a szív, a lép és a tüdő mitochondriumdús sejtfrakciójában (37), illetve endothelsejtekben és aorta membránfrakciójában is kimutatták jelenlétét (54). A DAO enzim a vesében elsősorban a kéregben, a glomerulusokban fordul elő, de az epidermisben, a placentában, a vékonybél epithelsejtjeiben, az eosinophil fehérvérsejtjeiben, macrophagokban, illetve vénák, artériák, bronchiolusok, a gyomorfal és a bőr simaizomsejtjeiben is kimutatták (37).

Az agmatin (10 μM) stimulálja az endothelialis konstitutív NOS-t (47). Az agmatin néhány tíz μM -os koncentrációban az nNOS-t irreverzibilisen inaktíválja (15), illetve 1–300 μM -os koncentrációban gátolja az iNOS-t is (1). Mások leírták az agmatin gyenge kompetitív antagonistá szerepét mindhárom NOS-izomeren (legjobban az iNOS-t gátolva), bár az agmatin az eNOS-t csak mM-os nagyságrendben blokkolta (18). Az agmatin aldehid is gátolja az iNOS-t. Az agmatin emellett, antizimfüggő mechanizmuson keresztül blokkolja az ODK enzimet, illetve a sejtmembránban található poliamin transzportert (9).

Veseinterstitium és glomerulusok agmatinnal történt microperfúziós kísérletei patkányban reverzibilisen emelték a vesetestecske filtrációs rátáját és az abszolút proximális reabsorptiót. Ezeket a hatásokat vesedenervatio nem befolyásolta (37). Az agmatin vasodilatációt és GFR-emelkedést okoz a vesében, illetve gátolja a sejtproliferációt (9).

Az agmatin stimulálja a catecholaminszokrécitot a mellékvesekéreg kromaffin sejtjeiből, patkánycysternába injektálva emeli a vérnyomást, serkenti inzulinszokrécitot, stimulálja a hypothalamus LHRH elválasztását, javítja a morfin-analgesiót és megelőzi a morfintolerancia kialakulását (18). Az agmatin kötődik az alfa2-adrenerg és az imidazolin-2 receptorokhoz is, és szerepe lehet a vascularis simaizomsejt-növekedés gátlásában (54). Az agmatin tumorsuppressor szerepét is kutatják (57).

Az agmatin in vivo szerepe még vitatott, azonban más L-arg anyagcsereútvonalakat befolyásolhat (51, 71). Újabb közölték az agmatin jótékony hatását experimentalis antithymocytá glomerulonephritisben, ahol gátolta a sejtproliferáció kialakulását és javította a vesefunkciót (24).

PROTEINSZINTÉZIS Az L-arg – arginil-tRNS formájában – a fehérjeszintézishez közvetlen prekursor. Jelentős szerepe van azonban a fehérjék lebomlásában is: a proteinek N-terminális szakaszán található aszpartáthoz vagy glutamáthoz poszttranszlációsan kapcsolódva segíti az ubikvitinfüggő proteolitikus aktivitást (71).

AZ L-ARGININ METILÁLT FORMÁI Az N^G -monometil-L-arginin (L-NMA), az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) és a szimmetrikus dimetil-arginin (SDMA) a protein-arginin-metiltransferáz (PRMT) enzim által szintetizált L-arg-analógok, melyek a fehérjék L-arg-reziduumaikat metilálják. A PRMT-nek két izomerje van, a PRMT-I a hiszton és nonhiszton fehérjékhez kapcsol metilcsoportot, míg a PRMT-II specifikusan a mielin bázikus proteint metilálja. Előbbi L-NMA-t és ADMA-t, míg utóbbi L-NMA-t és SDMA-t termel. A metilált analógok fehérjelebontás során szabadulnak fel; a citoszolba, majd onnan a plazmába kerülnek. A dimetil-argininok koncentrációja kb. tízszerese az L-NMA koncentrációjának (34, 65). Az L-NMA-t és az ADMA-t a dimetil-arginin-dimetilaminohidroláz enzim (DDAH) bontja, citrullint termelve. Két izomerje létezik, a DDAH-I főleg az nNOS-t, míg a DDAH-II az eNOS-t expresszáló szövetekben van jelen. Mindkettő főleg cytosolicus lokalizációjú enzim, és nagy mennyiségben fordul elő a vesében is (8, 28, 33).

Az ADMA és az L-NMA (míg az SDMA nem) kompetitíve gátolják a NOS enzimet: az L-NMA IC_{50} -értéke mindhárom NOS izomeren 2–5 μM -os nagyságrendű, az ADMA ekvipotens az L-NMA-val: 3–10 μM -os koncentrációban gátolja az NO-termelést L-arg jelenlétében izolált erekben, sejtenyészetben macrophagokban és endothelsejtekben. Mivel biológiai rendszerekben a sztöchiometriai arány nem 1:1, így többlet L-arg-ra van szükség az ADMA vagy L-NMA okozta gátlás kivédéséhez. Emellett mindhárom metilarginin, az L-arg-nel együtt az y^+ rendszeren keresztül jut a sejtbe (27, 33, 65). ADMA farmakológiai koncentrációban (100 μM) kismértékben gátolja az L-arg-transzportot endothelsejtekbe, míg nincs hatása erre abban a koncentrációban (2,5 μM , 10 μM), ami uraemiában fordul elő (72).

ADMA adagolás intravénásan (1–30 mg/kg) dózisfüggő vérnyomásemelkedést okoz tengerimalacban, illetve lokális infúzióban (2–16 $\mu mol/min$) csökkenti az alkari vérkeringést egészséges egyénekben (65).

A metilargininek egészséges vese esetén a vizeletbe választódnak ki (kb. 60 $\mu mol/24 h$ ADMA, a vizeletmennyiségtől függően akár 20 μM -os koncentrációt is elérhet) és metabolizálódnak, veseelégtelenségben viszont csökken a kiválasztásuk, és így szintjük megemelkedik a plazmában (0,5–10 μM), a veseelégtelenség fokával arányosan (17, 33, 39, 58). Hemodializáltakban jobban emelkedett az ADMA-szint, mint peritoneális dialízissel kezeltékben, bár a hemodialízis acutan jelentősen csökkentette a plazmakoncentrációt (4, 5, 27, 38, 59, 60).

Az SDMA szintje általában jobban emelkedik, valószínűleg azért, mert az ADMA-t metabolizálja a DDAH. Az emelkedett ADMA-szint in vivo hatásai még nagyrészt ismeretlenek, de valószínűleg szerepe van a sóháztartás megváltoztatásában, az értónus és az erek reaktivitásának növelésében, a fokozott atherogenesisben és az immunrendszer befolyásolásában (33), és endotheldiszfunkciót okozó hatása miatt a vascularis megbetegedések új rizikófaktora lehet (14).

AZ L-ARG EGYÉB HATÁSAI Az L-arg különböző hormonok elválasztásán keresztül is hat: inzulin, catecholaminok, kortikoszteron, glukagon, növekedési hormon, prolaktin, szo-

matosztatin (55, 71). Különösen érdekes tanulmány foglalkozik az L-arg infúzió inzulinszekréciót okozó hatásával és következményes NO-szerű effektusával (19). A növekedési hormon deficienciájának diagnózisához tartozott évtizedekig a 30 g parenterális L-arg adagolás, mely stimulálja a növekedési hormon elválasztását (51).

AZ L-ARG KIVÁLASZTÁSA A VESÉN KERESZTÜL

Az L-arg a glomerulusokon átszűrődik, és majdnem teljes mennyiségben visszazívódik a proximális tubulusokban (55). Az L-arg egészséges egyénekben a vizeletben csak kis mennyiségben fordul elő (néhány tíz $\mu mol/g$ kreatinin), és sem fehérjementes diéta, sem L-arg-dús étrend nem változtatja az L-arg kiválasztását jelentősen (25).

ÖSSZEFOGLALÁS A keringő L-arginin nagy része a vesében termelődik. Az L-arginint kationos aminoszopterek szállítják a sejtekbe, ahol komplex módon metabolizálódik. Az L-arginin a fehérjeszintézis építőköve, továbbá számos anyag (urea, kreatinin, nitrogén-monoxid, agmatin, poliaminok, glutaminsav és prolin) prekuzora is. Az egyes metabolikus útvonalak L-arginin fogyasztásának mértéke, illetve a metabolitok és az egyes útvonalak interakciója különböző módon alakulhat mind szövet-, szervspecifikusan, mind bizonyos (vese)betegségekben, a fiziologiás állapothoz képest.

Az L-arginin metabolizmusának ismert változásait és ennek befolyásolási lehetőségeit a szerzők által írt „Az L-arginin adásának és megszorításának hatása egészséges és beteg vesére” című kiséző közleménye igyekszik összefoglalni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A közlemény megírását az ETT T-06396. és az FKFP 0511/2000. pályázatok támogatták.

IRODALOM

1. Aiello S, Noris M, Remuzzi G. Nitric oxide synthesis and L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:151-156.
2. Aiello S, Noris M, Todeschini M, et al. Renal anmd systemic nitric oxide synthesis in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* 1997; 52:171-181.
3. Abe K, Abe Y, Saito H. Agmatine suppresses nitric oxide production in microglia. *Brain Res* 2000; 872: 141-148.
4. AlBanchaouchie M, Marescau B, Possemiers I, D'Hoge R, Levillain O, De Deyn DP. N^G,N^G -dimethylarginine and N^G,N^G -dimethylarginine in renal insufficiency. *Pflügers Arch* 2000; 439:524-531.
5. Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Serum levels of N^G,N^G -dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1437-1442.
6. Arnal JF, Münzel RC, Venema NL, et al. Interactions between L-arginine and L-glutamine change endothelial NO production. An effect independent of NO synthase substrate availability. *J Clin Invest* 1995; 95: 2565-2572.
7. Barbul A. Arginine: Biochemistry, physiology and therapeutic implications. *J Parent Enter Nutr* 1986; 10:227-238.

8. Birdsey GM, Leiper JM, Vallance P. Intracellular localization of dimethylarginine dimethylamino-hydrolase overexpressed in an endothelial cell line. *Acta Physiol Scand* 2000; 168:73-79.
9. Blantz RC, Satriano J, Gabbai FB, Kelly C. Biological effects of arginine metabolites. *Acta Physiol Scand* 2000; 168:21-25.
10. Bogle RG, MacAllister RJ, Whitley GSJ, Vallance P. Induction of NG-monomethyl-L-arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am J Physiol* 1995; 269: C750-C756.
11. Buga GM, Singh R, Pervin S, et al. Arginase activity in endothelial cells: inhibition by N^G-hydroxy-L-arginine during high-output NO production. *Am J Physiol* 1996; 271: H1988-H1998.
12. Castillo L, Ajami A, Branch S, et al. Plasma arginine kinetics in adult man: response to an arginine-free diet. *Metabolism* 1994; 43:114-122.
13. Chowienczyk P, Ritter J. Arginine: NO more than a simple aminoacid? *Lancet* 1997; 350:901-902.
14. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2032-2037.
15. Demady DR, Jianmongkol S, Vuletic JL, Bender AT, Osawa Y. Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. *Mol Pharmacol*. 2001; 59:24-29.
16. Devés R, Boyd CAR. Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure and function. *Physiological Reviews* 1998; 78:487-545.
17. Fleck, C, Janz A, Schweitzer F, Karge E, Schwertfeger M, Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients. *Kidney Int* 2001; 59:S14-S18.
18. Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J* 1996; 316: 247-249.
19. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G et al. The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin. *J Clin Invest* 1997; 99: 433-438.
20. Gross SS. Targeted delivery of nitric oxide. *Nature* 2001; 409: 577-578.
21. Gross SS, Lane P. Physiological reactions of nitric oxide and hemoglobin: A radical rethink. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:9967-9969.
22. Halaris A, Zhu H, Feng Y, Piletz JE. Plasma agmatine and platelet imidazoline receptors in depression. *Ann NY Acad Sci USA* 1999; 881:445-451.
23. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Änggard EE, Vane JR. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8612-8616.
24. Ishizuka S, Cunard R, Poucell-Hatton S et al. Agmatine inhibits cell proliferation and improves renal function in anti-thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2256-2264.
25. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N^G,N^G- and N^G,N^G-dimethyl-arginine, N⁷-mono-, di-, and trimethyl-lysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl- δ -hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970; 245:5751-5758.
26. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
27. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Böger RH. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int* 2001; 59: S9-S13.
28. Kimoto M, Whitley GSJ, Tsuji H, Ogawa T. Detection of N^G,N^G-dimethylarginine dimethylamino-hydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem* 1995; 117:237- 238.
29. Kone BC. Nitric oxide in renal health and disease. *AJKD* 1997; 30: 311-333.
30. Kone BC, Baylis C. Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *Am J Physiol* 1997; 272: F561-F578.
31. Kuhlmann MK, Kopple JD. Amino acid metabolism in the kidney. *Semin Nephrol* 1990; 10: 445-457.
32. Lane P, Gross SS. Cell signaling by nitric oxide. *Semin Nephrol* 1999; 19:215-229.
33. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylamino-hydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J* 1999; 343:209-214.
34. Leiper JM, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research* 1999; 43:542-548.
35. Levillain O, Hus-Citharel A, Morel F, Bankir L. Localization of arginine synthesis along the rat nephron. *Am J Physiol* 1990; 259:F916-923.
36. Liu J, Garcia-Cardeña G, Sessa WC. Palmitoylation of endothelial nitric oxide synthase is necessary for optimal stimulated release of nitric oxide: Implications for caveolae localization. *Biochemistry* 1996; 35:13277-13281.
37. Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW et al. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine: production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat. *J Clin Invest* 1996; 97:413-420.
38. MacAllister RJ, Rambauck MH, Vallance P, Williams D, Hoffmann KH, Ritz E. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2449-2452.
39. Marescau B, Nagels G, Possemiers I et al. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. *Metabolism* 1997; 46:1024-1031.
40. Mayer B. Nitric oxide synthases catalyze superoxide formation. *FEBS Letters* 2000; 481: 304-307.
41. Mazák I, Wittmann I, Pótó L et al. Role of iron methylglyoxal in diabetic nephropathy. In vitro study using red blood cells. *NDT* 2001; 16:A74.
42. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric-oxide synthase may explain the „arginine paradox”. *J Biol Chem* 1997; 272:31213-31216.
43. McGuire DM, Gross MD, Elde RP, Van Pilsun JF. Localization of L-arginine-glycine amidinotransferase protein in rat tissues by immunofluorescence microscopy. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1986; 34:429-435.
44. Mendes Ribeiro AC, Hanssen H, Kiessling K, Roberts NB, Mann GE, Ellory JC. Transport of L-arginine and the nitric oxide inhibitor N^G-monomethyl-L-arginine in human erythrocytes in chronic renal failure. *Clin Sci* 1997; 93:57-64.
45. Mori M, Gotoh T. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 275:715-719.
46. Morris SM. Regulation of enzymes of urea and arginine synthesis. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:81-101.
47. Morrissey JJ, Klahr S. Agmatine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells. *Proc Assoc Am Physicians* 1997; 109: 51-57.
48. De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, Andreucci M, La Verde A, Cianciaruso B. Enhancement of nitric oxide synthesis by L-arginine supplementation in renal disease: Is it good or bad? *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:144-150.

49. De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of arginine supplementation in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:674-684.
50. Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature* 2001; 409:622-626.
51. Peters H, Noble NA. Dietary L-arginine in renal disease. *Semin Nephrol* 1996; 16:567-575.
52. Raij L. Nitric oxide and the kidney. *Circulation* 1993; 87:V26-V29.
53. Raij L, Baylis C. Glomerular actions of nitric oxide. *Kidney Int* 1995; 48:20-32.
54. Regunathan S, Youngson C, Raasch W, Wang H, Reis DJ. Imidazole receptors and agmatine in blood vessels: a novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996; 276:1272-1282.
55. Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and in renal disease. *Am J Physiol* 1994; 267:F331-F346.
56. Richards MK, Marletta MA. Characterization of neuronal nitric oxide synthase and a C415H mutant, purified from a baculovirus overexpression system. *Biochemistry* 1994; 33:14723-14732.
57. Satriano J, Kelly CJ, Blantz RC. An emerging role for agmatine. *Kidney Int* 1999; 25:1252-1253.
58. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS, Yokota S, Tracy TS, Sorkin MI, Engels K, Baylis C. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:2528-2534.
59. Schmidt RJ, Yokota S, Tracy TS, Sorkin MI, Baylis C. Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Am J Physiol* 1999; 276:F794-F797.
60. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2000; 25:1261-1266.
61. Sessa WC, Hecker M, Mitchell JA, Vane JR. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: L-glutamine inhibits the generation of L-arginine by cultured endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8607-8611.
62. Stamler JS, Jaraki O, Osborne J et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:7674-7677.
63. Su Y, Couch M, Block ER. Substrate inhibition of nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells in culture. *Nitric oxide: Biology and Chemistry* 1997; 1:469-475.
64. Tsuji S. Chicken ornithine transcarbamoylase: purification and some properties. *J Biochem (Tokyo)* 1983; 94:1307-1315.
65. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-575.
66. Wagner L, Sands J, Baylis C. Cultured endothelial cells express urea transporters which influence membrane L-arginine transport. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:48A.
67. Wagner Z, Wittmann I, Pótó L, Wagner L, Belágyi J, Nagy J. Az arginin glikációjának szabad gyökös mechanizmusa. *Hypertonia és Nephrologia* 1999; 3:194-198.
68. Wittmann I, Mazák I, Pótó L et al. Role of iron in the interaction of red blood cells with methylglyoxal. Modification of L-arginine by methylglyoxal is catalyzed by iron redox cycling. *Chemico-Biological Interactions, közlésre elfogadva*
69. Wu G, Meininger CJ. Regulation of L-arginine synthesis from L-citrulline by glutamine in endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 265:H1965-H1971.
70. Wu G, Meininger CJ. Impaired arginine metabolism and NO synthesis in coronary endothelial cells of the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol* 1995; 269:H1312-H1318.
71. Wu G, Morris SM, Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336:1-17.
72. Xiao S, Wagner L, Mahaney J, Baylis C. Uremic levels of urea inhibit L-arginine transport in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 2001; 280:F989-995.
73. Xiao S, Erdely A, Wagner L, Baylis C. Uremic levels of BUN do not cause nitric oxide deficiency in rats with normal renal function. *Am J Physiol* 2001; 280:F996-F1000.

Az L-arginin adásának és megszorításának hatása egészséges és beteg vesére

L-arginine supplementation and restriction in health and in renal disease

Wagner László, Wittmann István, Kovács Tibor, Wagner Zoltán, Mazák István, Vas Tibor, Csiky Botond, Molnár Gergő, Nagy Judit
Pécsi Tudományegyetem, II. számú Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs

Levelezési cím:

Wagner László
Pécsi Tudományegyetem, II. számú Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
Telefon: 72 / 536-050 Fax: 72/ 536-051
E-mail: wagnerl@bel2.pote.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az L-arginin komplex módon metabolizálódhat. A metabolikus útvonalak megoszlása, az L-arginin fogyasztásának mértéke, sőt a metabolitok és az egyes útvonalak interakciója is különböző módon változhat vesebetegségekben, ahol fokozott L-arginin igény esetén relatív, ritkán abszolút L-arginin hiány is előfordulhat. A chronicus veseelégtelenség nitrogén monoxid deficiens állapotnak tűnik, és a kisebb veseállomány az L-arginin szintézisének csökkenésével jár, emiatt célszerű lehet az L-arginin diétás szupplementációja. Mégis az állatkísérletek ígéretes eredményei mellett jelentős az ellentmondó közlemények száma. Ezen felül az állatkísérletes eredmények humán adaptációjához még további kontrollált, nagyobb esetszámú tanulmányokra van szükség, melyeket betegségekre, illetve annak stádiumaira is specifikusan terveznek.

Kulcsszavak: L-arginin, vesebetegségek, metabolizmus, diétás szupplementáció, nitrogén monoxid

SUMMARY L-arginine metabolism is very complex. There may be differences in L-arginine metabolism in renal diseases, depending on the L-arginine usage of the different metabolic pathways and on the interactions between the metabolites and pathways using L-arginine. The increased demand for the substrate L-arginine may result in relative, rarely absolute L-arginine deficiency. Chronic renal failure seems to be a state of nitric oxide deficiency, and less kidney mass results in decreased synthesis of L-arginine. Therefore, dietary L-arginine supplementation seems to be suitable. However, despite the promising results of the animal experiments, there are several controversial findings. Furthermore, for the adaptation of these results on humans, we need more controlled, studies with bigger numbers of patients included. These studies should be disease and stage specific, as well.

Key-words: L-arginine, kidney diseases, metabolism, dietary supplementation, nitric oxide

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (2):113–120.

Rövidítések

ADMA	aszimmetrikus dimetil arginin	K _f	glomerularis ultrafiltrációs koefficiens
ATSZ	anti-thymocytá serum	L-arg	L-arginin
cGMP	ciklikus guanozin-monofoszfát	L-cit	L-citrullin
GFR	glomerularis filtrációs ráta	L-NAME	N-nitro-L-arginin-metilészter
		L-NMA	N ^G -monometil-L-arginin
		L-NNA	N-nitro-L-arginin

L-orn	L-ornitin
NO	nitrogén-monoxid
NOS	nitrogén-monoxid-szintetáz (e: endothelialis, n: neuronalis, i: indukálható)
NO ₂ ⁻ , NO ₃ ⁻	(összefoglalóan NO _x): nitrit, nitrát
TGF-β	transforming growth factor

BEVEZETÉS Az L-arginin (L-arg) – nitrogén-monoxid (NO) útvonal belgyógyászati vesebetegségekből, azok progressziójában betöltött szerepére újabban számos közlemény hívja fel a figyelmet. A sok eredmény ellenére még nem egyértelmű, hogy a fent említett útvonal befolyásolása előnyös-e a vesebetegségek gyógyulása vagy javulása szempontjából. Munkánkban igyekeztük – az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján – összefoglalni az L-arg jelenlétének és hiányának jelentőségét egészséges és beteg vese esetén. Ennek kapcsán vizsgáltuk az L-arg-adagolás és -megvonás, illetve az L-arg-antagonisták hatását egészséges vese esetén. Az esetleges terápiás alkalmazhatóság reményében kerestük az L-arg és vesebetegség kapcsolatát (L-arg-hiány szerepe, illetve L-arg adagolás/restrikció vesebetegségben). Állatkísérletes modellekben és humán vizsgálatokban tekintettük át a diétás és a parenteralis L-arg-adagolás, a diétás fehérjemegszorítás következményeit. Végül az L-arg-adagolással kapcsolatos egyéb hatások eredményeit összegeztük.

L-ARGININ ÉS NORMÁL VESE

L-ARGININ-ADAGOLÁS ÉS -MEGVONÁS HATÁSA NORMÁL VESÉRE Hat napig L-arg-mentes vagy L-arg-ban gazdag diétát kapó egészséges felnőtt férfiak plazma L-arg-szintjében nincs eltérés 3 órás éhezési periódus után. Ezzel szemben, az L-arg-szegény étrendet fogyasztók plazma L-arg-szintje a 3 órás éhezést követő 5 órás étkezési periódus alatt szignifikánsan alacsonyabb az L-arg-ban gazdag étrendet fogyasztókéhoz viszonyítva, illetve L-citrullin-szintjük magasabb. A de novo L-arg-szintézis az L-arg-beviteltől függetlennek bizonyult (11). A 6 napos éhezés nem változtatja meg a teljesebb NO-szintézist sem (12).

Egészséges felnőttekben L-arg infúzió (1 g/perc, 30 percig) szignifikánsan csökkenti mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást, a trombocitaaggregációt, a vérvizkozitást, és növeli az alsó végtag vérátáramlását, a szívfrekvenciát és a plazma katecholaminszinteket (20). A jelenség mechanizmusáért – legalábbis részben – az endogén elválasztott inzulin tesz felelőssé, másrészt, mivel a nitrogén-monoxid-szintetáz (NOS) elsősorban a sejtmembrán caveolaihoz asszociáltan fordul elő, ebben a „védett” mikrokörnyezetben az L-arg koncentrációja különbözhet a sejt teljes L-arg-koncentrációjától (20, 36), ami az „arginin paradox” jelenség mechanizmusára utalhat. Mások ugyanilyen dózisban alkalmazott L-arg infúzió (15 perc alatt) esetén nem írták le a vérnyomásváltozást, viszont megemelkedett nitrit-, nitrát- (NO_x) és cGMP-kiválasztást, szintén emelkedett plasmazulinszintet, illetve magas sóbevitel esetén megemelkedett és alacsony sóbevitel esetén csökkent vizelettel történő nátriumkiválasztást közöltek egészségesekben (6).

A diétás L-arg-bevitelt körülbelül duplájára növelve, csökken a vérnyomás, kisfokban emelkedik a glomerularis filtrációs ráta (GFR) és jelentősen csökken az éhgyomri vércukorszint egészséges egyéneknél (61).

L-ARG ANTAGONISTÁK HATÁSA NORMÁL VESÉRE Az N^G-monometil-L-arginin (L-NMA) és az N-nitro-L-arginin-metilészter (L-NAME) akut és chronicus adagolásban, kis és nagy dózisban is befolyásolja a vese hemodinamikáját, bizonyítva az NO fontos szerepét a lokális keringésben is.

A NOS szisztémás gátlását többféle L-arg-antagonistával lehet elérni [L-NMA, N-nitro-L-arginin (L-NNA), L-NAME stb.]. Ezek hatására vérnyomásemelkedés, intenzív renalis vasoconstrictio, kifejezett vese plasmaáramlás-csökkenés és kismértékű GFR-csökkenés jön létre éber és altatott állatokban. Emellett a vese mikrocirkuláció szintjén, az afferens és efferens arteriolák vasoconstrictiójához és a szisztémás vérnyomás-emelkedéssel együtt a glomerularis nyomás kifejezett emelkedéséhez vezetnek, a K_f csökkentésével együtt.

Acut lokális intrarenalis vagy kis dózisú szisztémás NOS-gátlás vesevasoconstrictiót eredményez, vérnyomásemelkedés nélkül. A vese-mikrocirkulációban az afferens arteriola constrictióját hozza létre, az efferens arteriola tónusának megváltoztatása nélkül, a K_f-csökkenés megtartottsága mellett.

Chronicus L-NAME adagolás hypertóniát és glomerulosclerosist okoz (7, 70).

L-ARGININ ÉS VESEBETEGSÉG

VESEBETEGSÉG ÉS L-ARG-HIÁNY Vesebetegség esetén gyakran megváltozik az L-arg metabolizmusa a normálhoz képest, melyet a betegség típusa, stádiuma is befolyásol. Experimentális aktív Heyman-nephritisben például kimutatták, hogy az infiltráló macrophagok a glomerulusokban nitritet termelnek (13). Experimentálisan indukált glomerulonephritis veseből izolált glomerulusokban kompetíció folyik az L-arg-ért az argináz és a NOS között (26), a nephritis glomerulusokból izolált macrophagok az NO fő forrásai, míg a mesangialis sejtek arginázaktivitása emelkedett, és kevésbé van szerepük az NO termelésében (16).

Immunmediált glomerulonephritisben az iNOS indukciója mellett a szintén megemelkedett argináz és ornitin- (L-orn) dekarboxiláz-aktivitás miatt nő a poliaminszintézis, ami sejtproliferációt okoz, illetve az ornitin-aminotranszferáz enzim fokozott aktivitása miatt nő a prolintermelés is, ami a kollagénszintézist serkenti. Így mindhárom út „fogyasztja” az L-arg-t ebben a modellben (30).

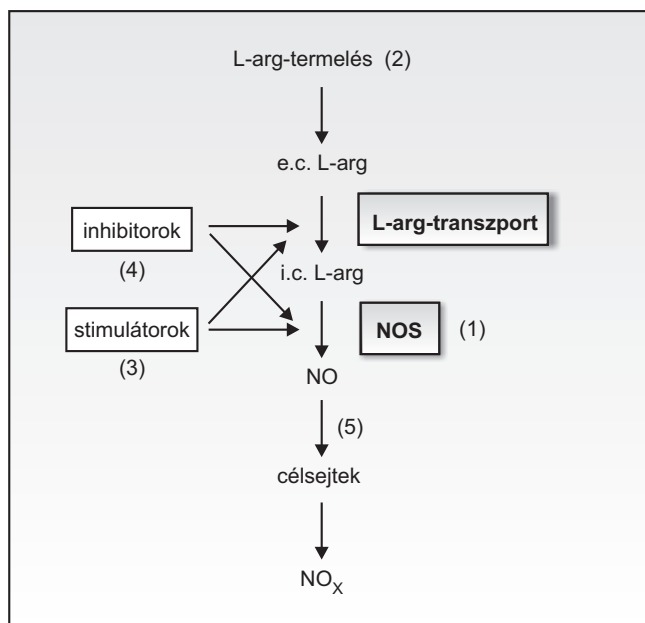
Felmerült, hogy a humán vese a kísérletes glomerulonephritis patkánymodellhez hasonló választ mutat-e az iNOS indukció kapcsán. Humán macrophagok vagy monocyták nem vagy alig reagálnak in vitro lipopoliszacharidokra vagy citokinekre (mint pl. interferon-γ vagy tumornecrosis faktor-α) bár számos humán betegség kapcsán kimutatták az iNOS expresszióját és a következményesen megemelkedett NO-szintézist (49, 50). Mások az iNOS megnövekedett expresszióját és a megemelkedett iNOS protein mennyiséget írták le mesangioproliferatív glomerulonephritisben (IgA-nephropathia és non-IgA mesangioproliferatív glomerulo-

nephritis) szenvedő betegekben: nemcsak macrophagokban, hanem a vese saját sejtjeiben is, sőt az iNOS expresszió korrelált a vesekárosodás súlyosságával, csakúgy mint a veseműködés csökkenésének fokával (19, 27). Továbbá, humán anyagvizsgálatok bizonyították, hogy a glomerulusok károsodása együtt jár az eNOS csökkenésével is az iNOS növekedése mellett IgA-nephropathiában és lupus nephritisben (19). Ezzel szemben mások leírták az eNOS glomerularis és tubulointerstitialis expressziójának növekedését IgA-nephropathiában, focalis glomerulosclerosisban, membranoproliferatív glomerulonephritisben, gyors progressziójú glomerulonephritisben, acut és chronicus transplantatumrejectionban (24).

Chronicus veseelégtelenség esetén a vese L-citrullin- (L-cit) felvétele és L-arg-termelése csökkent, így a plasma L-cit a veseelégtelenség fokával párhuzamosan megemelkedik, viszont az L-arg plasmakonzentrációja a normál határokon belül marad (37, 38, 40, 62). Uraemiában a fokozott izomcatabolizmus igyekszik fenntartani a normál plasma L-arg-szintet, mivel a vese nem képes elegendő szintézisre (vagy egyáltalán nem tud L-arg-t termelni). Emiatt célszerűnek tűnhet chronicus veseelégtelenségben a diétás L-arg bevitel fokozása (58). Továbbá több tanulmány utal az NO-deficienciára chronicus vesebetegség állatkísérletes modelljeiben (18, 56, 58, 64, 65), és humán vizsgálatokban is (10, 35, 60, 66). Bár mások beszámolnak a szisztémás NO-szintézis fokozott voltáról a vese NO-szintézisének csökkenése mellett chronicus veseelégtelenségben (1-3), e közlemények eredménye elgondolkodtató, amennyiben az NO-szintézis mértékét a plasma NO_x-szint alapján állapítják meg, aminek kiválasztása veseelégtelenségben a romló vesefunkció miatt csökken. Utóbbit támogatja viszont az a megfigyelés, miszerint uraemiás betegekből nyert plasma NO-termelést indukál az iNOS-on keresztül, mely felelős lehet az ezekben a betegekben megfigyelt thrombocytadiszfunkcióért és részben a dialízis hypotensióért (47). Ezzel szemben már Vallance és munkatársai (63) leírták az ADMA jelenlétét és NOS gátló hatását végstádiumú vesebetegségben, illetve később mások is leírták az uraemiás plasma endothelsejtek NOS-aktivitását gátló hatását (68, 69). Egy lehetséges magyarázat a különböző eredményekre, hogy Vallance és munkatársai (63) betegeiben alacsonyabb plasma L-arg-szinteket mértek, mint Norris és munkatársai (47), és az iNOS aktivitása jelentősen függ az extracelluláris L-arg hozzáférhetőségétől (46). Tovább bonyolítja a képet, hogy más szerzők leírták az uraemiás plasma mind NOS-t aktiváló (plasmaminták kb. 20%-a), mind gátló hatását (plasmaminták kb. 80%-a; 4), így a kérdés egyenlőre nyitott.

Összegezve, az uraemia többféle úton is befolyásolja az L-arg metabolizmusának egyik legfontosabb útvonalát, az NO termelődést és aktivitást (1. ábra):

- A szisztémás hipertonia és/vagy atheroscleroticus elváltozások csökkentik az endothelium NO-termelését.
- A csökkent vesetömeg limitálhatja az L-arg-szintézist.
- A megemelkedett citokintermelés chronicusan indukálja az iNOS-t.
- A termelődő és csökkent kiválasztódású L-arg analógok kompetitív gátolják a NOS enzimet.



1. ábra. Az L-arg–NO rendszer károsodása uraemiában

L-arg – NO tengely

1. szisztémás hipertonia, atherosclerosis (4, 5 is)
2. csökkent vesetömeg – csökkent L-arg termelés
3. emelkedett citokintermelés
4. L-arg-analógok
5. az NO fizikai, kémiai állapotának megváltozása

- A sejtek redox statusa befolyásolja a NO fizikai állapotát, ezáltal a funkcionális aktivitását: a NO oxidálódhat (NO⁺), vagy redukálódhat (NO⁻), így az effektív diffúziós távolsága megváltozik (9).

Végeredményben a veseelégtelenség – súlyosságától (kreatininclearance) függően – csökkent NO-termeléssel jár (10).

Az L-arg-hiány mértéke lehet abszolút: a normál plasma és szöveti szinteknél alacsonyabb L-arg-konzentráció (emberben nem jellemző a plasma L-arg-szint szignifikáns csökkenése), és lehet relatív: a plasma L-arg a normális határokon belüli. Mindkét esetben az orotsav kiválasztása a normálisnál nagyobb mértékű. Az orotsav, a pirimidin-anyagcsere metabolitja, a tubulusokban aktívan választódik ki, és mennyisége akkor emelkedik meg (mind a plasmában, mind a vizeletben), amikor a májban az urea szintéziséhez nincs elegendő L-arg, így a proteinmetabolizmusból származó ammónia több lépésen keresztül, az urea-ciklust megkerülve orotsavvá alakul (58). Veseelégtelenségben szenvedő dializált betegeknél a plasma orotsavmennyisége többszöröse a kontrollokénak, és a hemodialízis sem csökkenti az orotsavat normál szintre, bár jelentősen redukálja azt. A megemelkedett orotsavszint hosszú távon zsírsavanyagcsere-zavart, a májban zsíros infiltrációt okozhat, és carcinogen szerepe is bizonyított (17).

Kísérletesen abszolút L-arg-hiány léphet fel obstructív nephropathiás modellben és experimentális diabetesben, míg relatív L-arg-hiány jelentkezik fehérjedús diétát fogyasztó patkányokban és 5/6-od nephrectomia után (55-59).

L-ARGININ ADAGOLÁS/RESTRICTIO ÉS VESEBETEGSÉG

ÁLLATKÍSÉRLETEK

Obstructív nephropathia. Experimentális ureterlekkötést követően jelentősen csökken a vese plasmaáramlás és a GFR. Az obstructio a vesében macrophagok acut infiltrációját (néhány órán belül megindul és 2-5 nap között tetőző) is okozza, illetve tartós elzáródás interstitialis fibrosisához vezet. Patkányokban csökken a plasma- és a vese L-arg-szintje (30–50%-kal), csökken a NO_x-kiválasztás, az iNOS felregulálódik a vesehemodinamika fenntartása érdekében, így L-arg hiány lép fel, ami vasoconstrictiót eredményez. Az obliterációt megelőző L-arg-adagolás a plasmaáramlás és a GFR csaknem teljes visszaállításával jár a lekötés megszüntetése után, csökken a macrophagok interstitialis infiltrációja, az interstitialis térfogát és a kollagénszintézis is (32, 58, 59).

Szubtotális nephrectomia. A szubtotális nephrectomia (egyik oldali vese eltávolítása + másik vese egy részének eltávolítása, összesen 60–90%-os veseállomány-csökkenés) progresszív chronicus veseelégtelenséghez vezet hypertóniával, proteinuriával, csökkent NO_x-kiválasztással. A maradék vese hypertrophizál, és adaptíve a maradék nephronokban több L-arg szintetizálódik, mint a teljes vese esetén, mégsem elegendő a keletkezett L-arg mennyisége. A kompenzatorikus fokozott izomlebomlás is igyekszik normál határok között tartani a plasma L-arg-szintet. L-arg-adagolás (1%-os L-arg patkányok ivóvizébe) csökkenti a szubtotális nephrectomia okozta glomerularis hypertóniát (az emelkedett glomerularis capillaris nyomást, a megnövekedett efferens arteriola rezisztenciát, a csökkent filtrációs koefficienszt), így javítja a GFR-t, növeli a para-amino-hippursav-clearance-t, csökkenti a proteinuriát, növeli az épen maradó glomerulusok számát, csökkenti az interstitialis károsodás mértékét, a sejtproliferációt a maradék vese glomerulusaiban, tehát csökkenti a progressziót. A vérnyomásemelkedést nem vagy nem teljesen védi ki a fokozott diétás L-arg-bevitel (5, 25, 28, 56, 58). NO-donor, captopril és lisinopril is renoprotektívnek bizonyultak, viszont captopril és L-arg együttes alkalmazása nem eredményezett további javulást (5, 8).

Cyclosporin-A-nephrotoxicitás. A cyclosporin-A az afferens arteriola rezisztenciájának szignifikáns emelkedését okozza patkányokban. Diétás L-arg-adagolás ezekben az állatokban GFR és SNGFR (single nephron GFR) emelkedést eredményez (58).

Szisztémás magas vérnyomás. Diétás L-arg-adagolás a szisztémás magas vérnyomás bizonyos formáiban jótékony hatású lehet, de nem mindegyikben. A Dahl/Rapp sószenzitív hypertóniában szenvedő patkányok magas sóbevitel mellett súlyos hypertóniában szenvednek, GFR-csökkenéssel és

glomerulosclerosisissal. L-arg-adagolás ezeket az elváltozásokat kivédi.

Ellenben uninephrectomizált állatok dezoxikortikoszteronnal történő kezelése után, magas sóbevitel mellett a hypertóniát nem előzte meg az L-arg (58).

Experimentális diabetes. Streptozotocin okozta diabetes megemelkedett GFR-rel, glomerularis hyperfiltrációval és hypertóniával jár, továbbá következményes vesehypertrophiaival, proteinuriával. Ebben a modellben az L-arg-ból keletkező NO mennyisége nőhet, amire a csökkent plasma L-arg-szint (ami nem magyarázható teljesen a vizelettel történő L-arg-vesztéssel), az emelkedett NO_x- és cGMP-kiválasztás is utal. Az NO-út aktiválódásának (mint vasodilatator hatásnak) szerepe lehet a hyperfiltratio keletkezésében. Aminoguanidin, az iNOS szelektív inhibitora csökkenti az albuminuriát és a mesangialis expansiót (bár az aminoguanidin gátolja az előrehaladott glikációs végtermékek NO-t megkötő hatását is, és ez a hatás valószínűleg fontosabb). Másrészt az L-arg – NO útvonal aktiválódása másodlagos is lehet: kompenzatorikus folyamat, a vasoconstrictorokkal, glikozilált végtermékekkel és thrombogen anyagokkal szemben, illetve az abnormális érproliferatio ellenében hatva. L-arg adagolás megelőzi a glomerularis hyperfiltrációt és csökkenti a proteinuriát (32, 55, 58).

Puromicin aminonukleozid indukálta nephrosis. Puromicin aminonukleozid egyszeri injekciója a glomerularis epithel toxicus károsodását és a GBM permeabilitásának fokozódását okozza, mely nephrosis-syndroma kialakulásához vezet. Diétás L-arg adagolás az injekciót megelőzően 3 nappal elkezdve és utána még 10 napig adagolva csökkenti a veseparenchyma macrophagok általi infiltrációját (58).

Magas fehérjetartalmú diéta. A magas fehérjetartalmú diéta növeli a GFR-t, a vese hypertrophiját okozhatja és hosszú távú alkalmazás esetén glomerulosclerosisishoz vezethet. Ez alatt relatív L-arg-hiány is felléphet. Diétás L-arg-adagolás (ivóvizben, 1%, 1 hónapig) csökkenti a vesetömeg növekedését, meggátolja a vese hypertrophiját, csökkenti az orotsav kiválasztását a vizeletbe. Mindezek arra utalnak, hogy az L-arg megelőzheti a magas proteintartalmú diéta káros hatásait (57).

Anti-thymocita serum okozta experimentális mesangioproliferatív glomerulonephritis. Az anti-thymocita serum (ATSZ) injekció a glomerularis mesangium komplement mediálta lízisét okozza (ez a károsodás szaka vagy kezdeti szakasz), aminek fő mediátora az átmenetileg indukált iNOS által termelt nagy mennyiségű NO. Erre utal az ekkor tapasztalható csökkent plasma L-arg-szint és megemelkedett plasma NO_x. Ezt követi a TGF- β -szint jelentős emelkedése (a TGF- β a betegség fő markere), szöveti fibrotizáló folyamatokkal, az extracelluláris mátrix expansiójával („repair”, regenerációs fázis).

Az immunmediált betegség kezdeti szakában (károsodás szaka) az L-arg-ben szegény étrend (mind az ATSZ injekciót megelőző L-arg-bevitel korlátozása, mind az injekció után 1 napon belül adott L-arg-szegény étrend) csökkenti a proteinuriát, TGF- β 1 fehérje expressziót, mátrixképződést,

matrixlerakódást és mesangiolytist. Az alacsony fehérjetartalmú diéta szintén jótékony hatású ebben a modellben, bár kétséges, hogy a hatás az iNOS szubsztáhozáférhetőség csökkentése révén következik-e be. L-arg adagolása kifejezetten káros: az iNOS indukálódik, így emelkedik az NO-termelés és megnő a következményes mesangiolytist. A NO aktív szövetdestruktív hatására utal a nitrotirozin képződésének kimutatása immunhisztokémiai módszerrel. A nitrotirozin peroxinitrit (mely NO-ból és szuperoxid anionból keletkezik) és fehérjéből származó tirozin reakciója kapcsán keletkezik.

A szintén megemelkedett argináz- és ornitin-dekarboxiláz-aktivitás miatt nő a poliamin-szintézis, ami sejtproliferációt okoz, illetve az ornitin-aminotranszferáz enzim fokozott aktivitása miatt nő a prolintermelés is, ami a kollagénszintézist serkenti. Az L-arg szegény diéta jótékony hatása e folyamatok szubsztát limitáltságát tükrözi.

Ezzel szemben, a betegség indukciója után megkezdett L-arg-adagolás csökkenti a fibroticus reakciót, bár nem sikerült bizonyítani, hogy a szöveti kép javulása az NO-termelés növelésén keresztül jelentkezik, és így valószínűbb, hogy a hatást egyéb utak aktiválása hozza létre. Mindenesetre a TGF- β expressziója és termelődése jelentősen csökken (ami az antifibroticus hatás jó fokmérőjének tűnik) L-arg-adagolás hatására a regenerációs fázisban. Továbbá, az alacsony fehérjetartalmú diéta és az L-arg-adagolás együttesen kismértékű additív terápiás hatást mutatnak a regenerációs fázisban (30, 43, 44, 49-51).

HUMÁN VIZSGÁLATOK

Diétás és parenteralis L-arg-adagolás. Gyermek interstitialis nephritisében és chronicus veseelégtelenségében 2 hónapig tartó diétás L-arg-szupplementáció antiproteinuriás hatásának bizonyult (15). Hasonlóan, chronicus glomerulonephritisben szenvedő betegekben (csökkent GFR-rel) acut L-arg infúzió szignifikánsan csökkentette a proteinuriát, de nem befolyásolta a szisztémás és vesehemodinamikát (67).

Cianciaruso és munkatársai (14) randomizált, dupla-vak, placebokontrollált kísérletben vizsgálták az orális L-arg-adagolás (0,2 g/kg/nap, 6 hónapig) hatását mérsékelt súlyos veseelégtelenségben, és azt találták, hogy a nem szupplementált betegekhez viszonyítva az NO-termelés növekedése nem okozott változást a GFR-ben és a proteinuria mértékében. Az L-arg-szupplementáció jelentős növekedést okozott viszont a plazma karbamidnitrogén- és L-arg-szintjében, és növelte a vizelettel ürített NO_x-mennyiséget is, illetve rontotta a metabolikus acidosiszt. Az urea szintjének megemelkedése az argináz útvonal aktiválódására utal, így antiscleroticus (NO) és proscleroticus (L-orn) utak szimultán aktiválódását figyelték meg. Összegezve, ezekben a betegekben valószínűleg az NO-termelés növekedése nem volt elegendő ahhoz, hogy antagonizálja az angiotenzin-II hatását és csökkentse a proteinuriát (46). Később ugyanezen kutatócsoport (45), több beteggel és kontrollal bevonásával kiterjesztett vizsgálatok során részben megerősítette a korábbi eredményeket, részben átértékelte azokat: nem találtak fokozott mértékű NO_x-kiválasztást megemelkedett plazma NO_x-szint mellett (tehát megtartott NO-szintézis és a végtermék – NO_x – retentiója). L-arg-nel nem stimulált betegekben az NO-termelés konstans volt, és az L-arg szupplementált betegekben sem növekedett,

így a vesebetegség prognózisát nem befolyásolta az L-arg. Továbbá beszámoltak az L-arg-szupplementáció direkt aktiváló hatásáról a renin-angiotenzin rendszerre (plasmarenin-aktivitás megemelkedése a hidráltóság változása nélkül).

Nakayama és munkatársai (42) az L-arg (500 mg/kg, 30 percig) infúzió vérnyomáscsökkentő és plazma L-arg- és L-cit-szint növelő hatásáról számoltak be chronicusan dializált betegekben (alapbetegség: glomerulonephritis) és egészséges kontrollokban. A két csoportban észlelt változások között nem volt eltérés.

Hand és munkatársai (21) chronicus hemodialízissal kezelt veseelégtelenségben szenvedő betegek noradrenallinnal előzetesen kontrahált kézháti vénáin vizsgálták a lokálisan aktív dózisu acetilkolin hatását, és azt találták, hogy az L-arg (de nem a D-arg) koinfúziója vagy ugyanígy a hemodialízis helyreállította az acetilkolin adás okozta venodilatációt.

Matsushita és munkatársai (41) teljes parenteralis táplálásban részesülő (glükóz és esszenciális aminosavak), chronicus veseelégtelenség miatt dializált két betegnek adtak L-arg-t (összesen 100 mg/nap bevitel), több mint egy hónapig. Az L-arg-adagolás javította a betegség miatt felborult urea-ciklust, de jelentősen csökkentette a betegek vérnyomását is.

Diétás fehérjemegszorítás. Bár a diétás fehérjemegszorítás nem feltétlenül összehasonlítható a diétás L-arg-megszorítással, mégis közös mindkettőben a csökkent L-arg-bevitel. A „Modification of Diet in Renal Disease” tanulmány az alacsony fehérjebevitel protektív hatásáról számol be mérsékelt fokú veseelégtelenségben szenvedő betegekben (33). A tanulmány újraértékelése (39) a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekben is jótékony hatásúnak találta a fehérjebevitel megszorítását, bár a betegek közül sokan ACE-gátló terápiában részesültek is részesültek a proteinrestríció mellett. A kétféle terápia hatása összefüggő, bizonyítja ezt a tény is, hogy a renin-angiotenzin rendszer aktivitása függ a fehérjebeviteltől (48).

AZ L-ARGININ-ADAGOLÁSSAL KAPCSOLATOS EGYÉB EREDMÉNYEK

Az L-arg-adagolás megelőzi a magas koleszterinbevitel okozta atherogen hatásokat nyulakban, illetve javítja hypercholesterinaemiás egyénekben cholinergikumokra létrejövő vasodilatatív választ az alkari keringésben, illetve a coronariákban (58). Ezt tűnik alátámasztani az a tény is, hogy feleslegben adott L-arginin megelőzi az LDL szuperoxid anion termelődést serkentő hatását endothelsejteken (52). A korábban növekedési hormon szekréció tesztjeként használt intravénás L-arg-adás uraemiás betegekben veszélyes hyperkalaemiát okozhat, mely hatás valószínűleg a kationos L-arg és az intracellularis kálium kicserélődésének következménye (22).

Intravénás L-arg-adagolás (500 mg/kg, 30 percig), magas sótartalmú diétát fogyasztó, sószenzitív, enyhe fokú essentialis hipertóniásokban kisebb mértékű renalis vascularis rezisztencia csökkenést okoz, mint alacsony sótartalmú diéta esetén. A nem sószenzitív betegekben a diéta sótartalmának változása nem befolyásolja az L-arg renalis erekre kifejtett hatását (23).

L-arg-adagolás mind állatkísérletekben, mind emberekben segíti a sebgógyulást (29).

Az életkor előrehaladtával a serum L-arg-szintje és a vizelettel kiválasztott NO_x csökken patkányokban, míg a proteinuria fokozódik. L-arg folyamatos diétás adása megelőzi az életkorfüggő vesefunkcióromlást patkányokban: csökkenti a proteinuriát és a scleroticus glomerulusok számát, míg növeli a GFR-t és a vizelettel kiválasztott NO_x mennyiségét. Megemlítendő, hogy az L-arg-adagolás elhagyása után a serum L-arg-szint és a proteinuria visszaáll az eredeti értékekre (53, 54).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az L-arg metabolizmusának átrendeződése vesebetegségben komplex folyamat, melyet sokminden befolyásol. Hogy csak néhány jelentősebbet említsünk: az iNOS indukciója sejtdestrakcióhoz vezet, az eNOS mennyiségének csökkenése és működésének gátlása a glomerularis hemodinamika és veseáramlás károsodásával jár, a poliaminszintézis növekedése sejtproliferációt eredményez, míg az aktívabb prolinszintézis a kollagén termelésének fokozódását okozza, így a fibrosist segíti elő.

A chronicus veseelégtelenség NO-deficiens állapotnak tűnik; a kisebb veseállomány az L-arg szintézisének csökkenésével jár. A chronicus veseelégtelenséghez vezető út sokféle lehet, így például a kezdetben NO-túltermeléssel járó elváltozás is – progresszió során – ebbe torkolhat.

Az eddigi tanulmányok alapján a vesebetegség típusától, lefolyásától, stádiumától is függ, hogy a diétás L-arg-adás vagy ennek megszorítása lehet-e célszerű. Mindezek figyelembevételével, ellentmondásos eredményeket közöltek. A NO Janus-arcú viselkedése miatt is (34) fokozott óvatosságra intenek az L-arg terápiás alkalmazását illetően vesebetegségekben (31). A mind magas vérnyomással, mind megnövekedett intraglomerularis nyomással járó experimentális vesebetegségekben jótékony hatásúnak tűnik az L-arg-adagolás csakúgy, mint azokban a modellekben (obstruktív nephropathia, aminonukleozid indukálta nephrosis-szindróma), ahol a macrophagok infiltrációját is csökkenti a GFR és a veseplasmaáramlás javítása mellett (32).

Az L-arg humán alkalmazását illetően egyelőre nincs egyetemes döntés. További kontrollált, nagyobb esetszámú tanulmányokra van szükség, melyeket egy adott betegségre, és annak stádiumaira is specifikusan megterveznek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A közlemény megírását az ETT T-06396. és az FKFP 0511/2000. pályázatok támogatták.

IRODALOM

- Aiello S, Noris M, Remuzzi G. Nitric oxide synthesis and L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:151-156.
- Aiello S, Noris M, Remuzzi G. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25:384-390.
- Aiello S, Noris M, Todeschini M et al. Renal and systemic nitric oxide synthesis in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* 1997; 52:171-181.
- Arese M, Strasly M, Ruva C et al. Regulation of nitric oxide synthesis in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1386-1397.
- Ashab I, Peer G, Blum M et al. Oral administration of L-arginine and captopril in rats prevents chronic renal failure by nitric oxide production. *Kidney Int* 1995; 47:1515-1521.
- Barri Y et Wilcox CS. Salt intake determines the renal response to L-arginine infusion in normal human subjects. *Kidney Int* 1998; 53:1299-1304.
- Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90:278-281.
- Benigni A, Zoja C, Noris M et al. Renoprotection by nitric oxide donor and lisinopril in the remnant kidney model. *Am J Kidney Diseases* 1999; 33:746-753.
- Blantz RC, Lortie M, Vallon V, Gabbai FB, Parmer RJ, Thomson S. Activities of nitric oxide in normal physiology and uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16:144-150.
- Blum M, Yachnin T, Wollmann Y et al. Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1998; 79:265-268.
- Castillo L, Ajami A, Branch S et al. Plasma arginine kinetics in adult man: response to an arginine-free diet. *Metabolism* 1994; 43:114-122.
- Castillo L, Sánchez M, Vogt J et al. Plasma arginine, citrulline, and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1995; 268:E360-E367.
- Cattell V, Largen P, De Heer E, Cook T. Glomeruli synthesize nitrite in active Heyman nephritis; the source is infiltrating macrophages. *Kidney Int* 1991; 40:847-851.
- Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R et al. Chronic supplementation of L-arginine in patients with moderate renal failure secondary to chronic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:316.
- Clariss-Appiani A, Ardissimo G, Coppo R et al. Effect of renal function of arginine supplementation in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:766.
- Cook HT, Jansen A, Lewis S et al. Arginine metabolism in experimental glomerulonephritis; interaction between nitric oxide synthase and arginase. *Am J Physiol* 1994; 267:F646-F653.
- Daniewska-Michalska D, Motyl T, Gellert L et al. Efficiency of hemodialysis of pyrimidine compounds in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1993; 64:193-197.
- Erdely A, Wagner L, Baylis C. Protection of the Wistar-Furth rat from renal ablation induced chronic renal disease is associated with an elevated nitric oxide system vs. the Sprague-Dawley. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:617A.
- Furusu A, Miyazaki M, Abe K et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 53:1760-1768.
- Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G et al. The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin. *J Clin Invest* 1997; 99:433-438.
- Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int* 1998; 53:1068-1077.
- Hertz P, Richardson, A. Arginine-induced hyperkalemia in renal failure patients. *Arch Intern Med* 1972; 130:778-780.
- Higashi Y, Oshima T, Watanabe M, Matsuura H, Kajiyama G. Renal response to L-arginine in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27:643-648.
- Ikegaya N, Yamamoto T, Peters H, Pollock J, Border WA, Noble NA. Increased expression of endothelial nitric oxide synthase, TGF-1 and matrix proteins in human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1563.

25. Ingram A, Parbtani A, Thai K et al. Dietary supplementation with L-arginine limits cell proliferation in the remnant glomerulus. *Kidney Int* 1995; 48:1857-1865.
26. Jansen A, Lewis S, Cattell V, Cook HT. Arginase is a major pathway of L-arginine metabolism in nephritic glomeruli. *Kidney Int* 1992; 42:1107-1112.
27. Kashem A, Endoh M, Yano N, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H. Expression of inducible-NOS in human glomerulonephritis: The possible source is infiltrating monocytes/macrophages. *Kidney Int* 1996; 50:392-399.
28. Katoh T, Takahashi K, Klahr S, Reyes AA, Bard KF. Dietary supplementation with L-arginine ameliorates glomerular hypertension in rats with subtotal nephrectomy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1690-1694.
29. Ketteler M, Border WA, Noble NA. Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am J Physiol* 1994; 267:F197-F207.
30. Ketteler M, Ikegaya N, Brees DK, Border WA, Noble NA. L-arginine metabolism in immune-mediated glomerulonephritis in the rat. *Am J Kidney Diseases* 1996; 28:878-887.
31. Ketteler M, Ritz E. Renal failure: A state of nitric oxide deficiency? *Kidney Int* 2000; 58:1356-1357.
32. Klahr S. Can L-arginine manipulation reduce renal disease? *Semin Nephrol* 1999; 19:304-309.
33. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884.
34. Klahr S et Morrissey J. Renal disease: The two faces of nitric oxide. *Laboratory Investigation* 1995; 72:1-3.
35. Kovács T, Barta J, Kocsis B, Nagy J. Nitric oxide in IgA nephropathy patients with or without hypertension. *Exp Nephrol* 1995; 3:369-372.
36. Kurz S, Harrison DG. Insulin and the arginine paradox. *J Clin Invest* 1997; 99:369-370.
37. Laidlaw SA, Berg RL, Kopple JD et al. (The Modification of Diet in Renal Disease Group) Patterns of fasting plasma amino acids levels in chronic renal insufficiency: Results from the feasibility phase of the modification of diet in renal disease study. *AJKD* 1994; 23:504-513.
38. Lau T, Owen W, Yu YM et al. Arginine, citrulline, and nitric oxide metabolism in end-stage renal disease patients. *J Clin Invest* 2000; 105:1217-1225.
39. Levey AS, Adler S, Caggiula AW et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:652-663.
40. Marescau B, Nagels G, Possemiers I et al. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. *Metabolism* 1997; 46:1024-1031.
41. Matsushita Y, Yokoyama K, Tagami T et al. Effect of arginine administration in patients with total parenteral nutrition and chronic renal failure. *Nephron* 1999; 83:165-166.
42. Nakayama M, Nakano H, Yamada K et al. Depressor effect of L-arginine in normotensive patients on regular dialysis treatment. *Clin Nephrol* 1996; 46:286.
43. Narita I, Border WA, Ketteler M, Ruoslahti E, Noble NA. L-arginine may mediate the therapeutic effects of low protein diets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:4552-4556.
44. Narita I, Border WA, Ketteler M, Noble NA. Nitric oxide mediates immunologic injury to kidney mesangium in experimental glomerulonephritis. *Laboratory Investigation* 1995; 72:17-24.
45. De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of arginine supplementation in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:674-684.
46. De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, Andreucci M, La Verde A, Cianciaruso B. Enhancement of nitric oxide synthesis by L-arginine supplementation in renal disease: Is it good or bad? *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:144-150.
47. Noris M, Benigni A, Boccardo P et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: Implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44:445-450.
48. Peters H, Noble NA. Dietary L-arginine in renal disease. *Semin Nephrol* 1996; 16:567-575.
49. Peters H, Border WA, Noble NA. L-arginine supplementation increases mesangial cell injury and subsequent tissue fibrosis in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 55:2264-2273.
50. Peters H, Border WA, Noble NA. From rats to man: a perspective on dietary L-arginine supplementation in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1640-1650.
51. Peters H, Border WA, Noble NA. Tandem antifibrotic actions of L-arginine supplementation and low protein diet during the repair phase of experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57:992-1001.
52. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 1995; 77:510-518.
53. Reckelhoff JF, Kellum JA, Blanchard EJ et al. Changes in nitric oxide precursor, L-arginine, and metabolites, nitrate and nitrite, with aging. *Life Sciences* 1994; 55:1895-1902.
54. Reckelhoff JF, Kellum JA, Racusen LC, Hildebrandt DA. Long-term dietary supplementation with L-arginine prevents age-related reduction in renal function. *Am J Physiol* 1997; 272:R1768-R1774.
55. Reyes AA, Karl I, Kissane J, Klahr S. L-arginine administration prevents glomerular hyperfiltration and decreases proteinuria in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1039-1045.
56. Reyes AA, Purkerson ML, Karl I, Klahr S. Dietary supplementation with L-arginine ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Am J Kidney Diseases* 1992; 20:168-176.
57. Reyes AA, Klahr S. Dietary supplementation of L-arginine ameliorates renal hypertrophy in rats fed a high-protein diet. *PSEBM* 1994; 206:157-161.
58. Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and in renal disease. *Am J Physiol* 1994; 267:F331-F346.
59. Reyes AA, Karl I, Yates J, Klahr S. Low plasma and renal tissue levels of L-arginine in rats with obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45:782-787.
60. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2000; 25:1261-1266.
61. Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *AJH* 2000; 13:547-551.
62. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurrei G, Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1980; 65:1162-1173.
63. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-575.
64. Vaziri ND, Ni Z, Wang XQ, Oveisi F, Zhou XJ. Downregulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency: Role of excess PTH. *Am J Physiol* 1998; 274:F642-F649.
65. Wagner L, Riggelman A, Erdely A, Couser W, Baylis C. Reduced total nitric oxide production and renal endothelial NO synthase abundance and NOS activity in rats with chronic renal

- disease secondary to glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:632A
66. Wever R, Boer P, Hijmering M et al. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1168-1172.
67. Wolf SC, Erley CM, Kenner S, Berger ED, Rislér T. Does L-arginine alter proteinuria and renal hemodynamics in patients with chronic glomerulonephritis and hypertension? *Clin Nephrol* 1995; 43 (Suppl I):S42-46.
68. Xiao S, Schmidt RJ, Baylis C. Plasma from ESRD patients inhibits nitric oxide synthase activity in cultured human and bovine endothelial cells. *Acta Physiol Scand* 2000; 168:175-179.
69. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001; 59:1466-1472.
70. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension* 1998; 32:958-964.

Elektrolit-rendellenességek differenciáldiagnosztikája. Hyponatraemia

Differential diagnosis of the electrolyte abnormalities. Hyponatremia

Haris Ágnes

Szent Margit Kórház II. Belgyógyászat – Nephrologia, Budapest

Levelezési cím:

Haris Ágnes

Szent-Margit Kórház II. Belgyógyászat, Nephrologia

1032 Budapest, Bécsi út 132.

E-mail: agnesharis@hotmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A hyponatraemia kialakulhat akut vagy krónikus rendellenesség formájában. Az akut elektrolit-rendellenesség legtöbbször kórházi körülmények között jelentkezik, nemegyszer helytelenül alkalmazott hipotoniás folyadékbevitel következtében. Terápiája súlyos esetben, neurológiai tünetek jelentkezésekor hipertoniás sóinfúziót tesz szükségessé. A krónikusan alacsony serumnátriumszint hátterében folyamatosan fennálló ADH-szekrécións stimulus vagy autonóm hormontermelési zavar, SIADH áll leggyakrabban. A diagnosztikus kihívás a hormontermelés okának tisztázása. Kezelésekor legfontosabb annak szem előtt tartása, hogy a túlságosan gyors korrekciót célzó agresszív terápia a beteg állapotának irreverzibilis romlását idézheti elő. A szerző jelen munkájában röviden összefoglalja a hyponatraemia pathophysiológiáját, differenciáldiagnosztikáját és a terápiás elveket. Egy hyponatraemiás beteg esetének bemutatása példázza a differenciáldiagnosztika nehézségeit.

Kulcsszavak: vízyangcser, vízmérgezés, hyponatraemia, SIADH

SUMMARY Hyponatremia may develop as acute or chronic electrolyte abnormality. The acute disorder emerges most frequently during the patients' hospital care, often due to improperly administered hypotonic solutions. The treatment of severe, neurologically complicated cases necessitates hypertonic sodium chloride infusion. Chronically low serum sodium level can develop secondary to continuous stimulation of ADH secretion or autonomic ADH production, SIADH. The diagnostic challenge is to find out the source of the ADH production. In the treatment of chronic hyponatremia the most important consideration is to avoid rapid correction, which may cause irreversible deterioration of the patient's condition. In the present publication the author briefly summarizes the pathophysiology, differential diagnosis and therapy of the hyponatremia. A case presentation illustrates the difficulties of the differential diagnosis of this electrolyte abnormality.

Key-words: water metabolism, water intoxication, hyponatremia, SIADH

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (2):121–124.

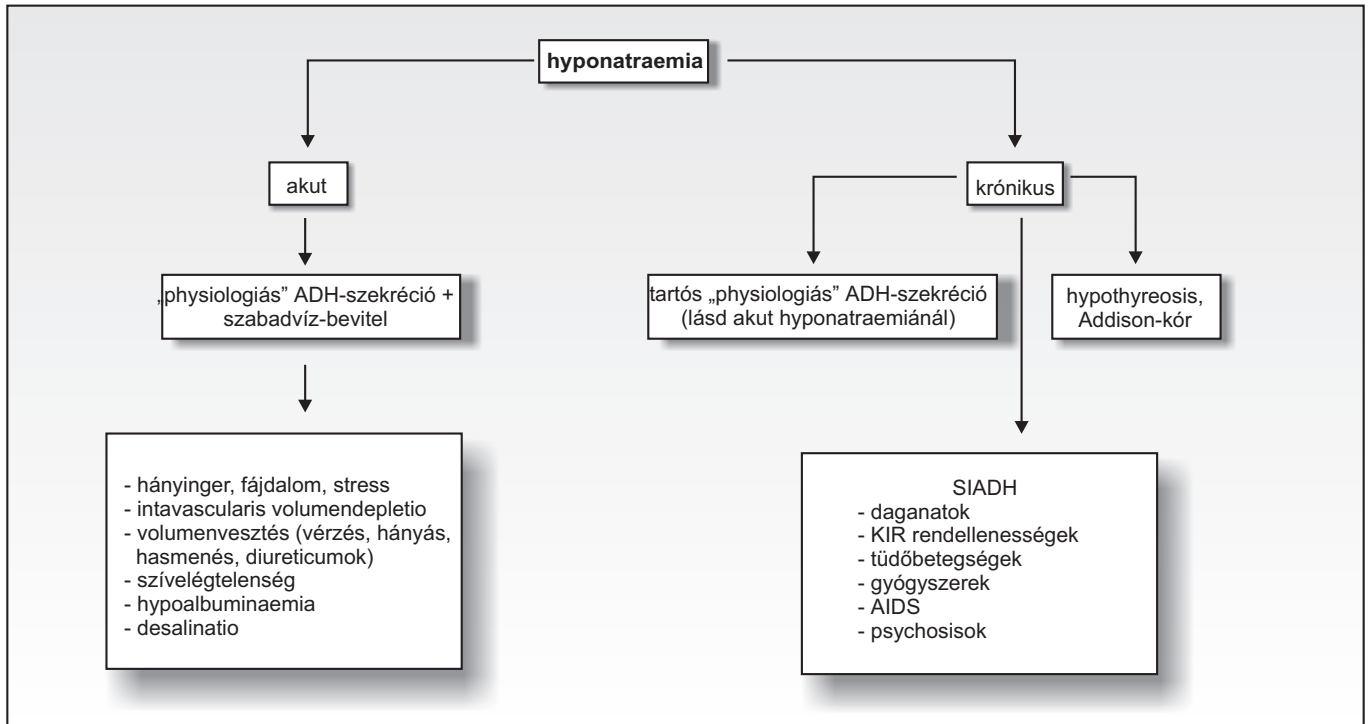
BEVEZETÉS A hyponatraemia kórházi betegeknél egyike a leggyakoribb elektrolit-rendellenességeknek. Bár a serumnátriumszint csökkenése legtöbbször enyhe, de súlyos, életveszélyes elektrolitzavar is kialakulhat.

A súlyos hyponatraemia helyes kezelése életmentő beavatkozás.

Tudnunk kell azonban, hogy az enyhe formák is befolyásolják a beteg sorsát, igazolt ugyanis, hogy a hyponatraemia jelentősen fokozza az egyéb betegségek miatt hospitalizáltak mortalitását.

ESETISMERTETÉS A 66 éves férfi beteg 2000. szeptember 21-én collaptiform rosszullet, exsiccosis miatt került felvételre.

Kórtörténetében 9 hónappal korábban pneumonia, pancytopenia kapcsán diagnosztizált akut lymphoid leukaemia szerepelt. A jelen felvételéig eltelt időben havonta kapott kombinált cytostaticus terápiát, az első két hónapban agranulocytosis és lázas állapot miatt antibiotikumokat is, majd a jelen kórházi kezelését közvetlenül megelőzően Aspergillus okozta pneumonia terápijaként itraconazolt. 5 évvel ezelőtt megállapított



1. ábra. Algoritmus a hyponatraemia differenciáldiagnosztizálásához

depressióját lithiummal kezelték, amit azonban a beteg az utóbbi időben nem szedett.

Három nappal a jelen kórházi felvétele előtt, ambuláns onkológiai ellenőrzés során gyengeségről, rossz közérzetről, szédülésről panaszkodott. Fizikális vizsgálatkor orthostaticus hypotensiót, volumendepletiót állapítottak meg, ami miatt 1 liter intravenás physiologiás sóinfúziót kapott, majd otthonába bocsátották. Három nappal később fokozódó panaszok, collaptiform rosszulát miatt visszatért, ekkor a beteget felvették az onkológiai osztályra.

Laboratóriumi leletei a felvétel napján: serumnátrium 117 mmol/l, kálium 3,5 mmol/l, klór 85 mmol/l, bikarbonát 23 mmol/l, kreatinin 75 μ mol/l, vércukor 8,3 mmol/l, GOT 21 U/l, GPT 54 U/l, bilirubin 19 μ mol/l, albumin 39 g/l, serum osmolalitás 237 mosm/kg, vizeletnátrium 83 mmol/l, vizelet osmolalitás 456 mosm/kg. A korábbi serumnátriumértékeket áttekintve, a cytostaticus kezelések során számos alkalommal, gyakorlatilag minden hónapban előfordult hyponatraemia, mely azonban a jelenleginél enyhébb, 123–133 mmol/l volt és minden alkalommal spontán rendeződött.

A HYPONATRAEMIA PATHOPHYSIOLOGIÁJA

Miért olyan jelentős a serumnátriumszint csökkenése? A magyarázat a szervezet víztereinek elhelyezkedésében rejlik. A felnőttek testének 55–60%-a víz, ez egy 60 kg-os férfi esetében 36 liter, melynek 2/3-a, azaz 24 liter intracellulárisan, 1/3-a, azaz 12 liter extracellulárisan helyezkedik el. Az extracelluláris víztér nátriumtartalma 150 mmol/l, intracellulárisan azonban csak 10 mmol/l-es a nátriumkoncentráció. (Az osmotikus egyensúlyt az intracellulárisan lényegesen nagyobb

menységben jelen lévő káliumsók tartják fenn.) A nátrium tehát nem mozog szabadon az intra- és extracelluláris tér között, a vízmolekulák számára azonban a sejttel átjárható. Ezeknek az élettani tényeknek tulajdonítható, hogy a serum (és az extracelluláris víztér) nátriumkoncentrációjának akut csökkenése osmotikus nyomáscsökkenést idéz elő, emiatt a víz beáramlik a sejtekbe és *sejtduzzanatot* okoz. A sejtek térfogatának hirtelen növekedése az agyban a legveszélyesebb, ahol a csontos koponya akadályozza az agy térfogatnövekedését. Ily módon vezethet az akut hyponatraemia *agyödemához*, központi idegrendszeri tünetekhez, súlyos esetben a nyúltagy beékelődéséhez és légzésleálláshoz. Az akut elektrolitzavar adekvát kezelésének a célja ennek a folyamatnak a megállítása és visszafordítása.

Alapvetően más a helyzet a *krónikus hyponatraemia* esetében. Ilyenkor ugyanis az agysejtek elektrolitokat (kálium és klorid), majd aminosavakat és kisméretű peptideket (ozmoliteket) adnak le, ezáltal napok alatt csökkentik az intracelluláris osmolalitást, ami mérsékli a vízmolekulák sejtekbe történő beáramlását. Ilyenkor a betegre leselkedő fő veszély a hyponatraemia gyors korrekciója. Amennyiben ugyanis az extracelluláris tér nátriumkoncentrációja rapidan emelkedik, az osmotikus nyomás növekedése következtében a vízmolekulák kiáramlanak a sejtekből, azok zsugorodni kezdenek, és mivel klinikailag elsősorban az agysejtek állapota a meghatározó, kialakulhat a központi idegrendszeri komplikáció, az *osmotikus demyelinatio (centrális pontin myelinolysis)*. Ez az egyébként MRI-vel morfológiailag is igazolható szövődmény kezelhetetlen és rövid időn belül a beteg halálához vezethet.

A fenti patofiziológiai bevezető alapján érthető, hogy a hyponatraemiás beteget fenyegető legfontosabb szövődmények

1. akutan csökkenő serumnátriumszint esetén az agysejtek oedemája,
2. krónikus hyponatraemiában pedig a túl gyors korrekció, mely az agysejtek zsugorodásához, centrális pontin myelinolysishez vezethet.

A hyponatraemiás beteg észlelésekor tehát *elsődleges* annak megállapítása, hogy az elektrolitzavar akut vagy krónikus rendellenesség-e.

Akutnak nevezzük a hyponatraemiát, ha az *dokumentáltan 48 órán belül* alakult ki, *krónikusnak*, ha kialakulásának időtartama *meghaladja a 48 órát*. Amennyiben a nátriumszintcsökkenés időtartama nem ismeretes, a terápia szempontjából biztonságosabb azt krónikus rendellenességként kezelni.

A hyponatraemia létrejöttéhez 2 alapvető tényező együtt-jelenléte szükséges:

- ADH-szekréció és
- hypoosmolaris folyadékbevitel.

Egészséges szabályozás esetén a serumnátriumszint emelkedése ADH-szekréciót okoz, míg csökkenése az antidiureticus hormon elválasztás gátlását idézi elő. A hormonképzés physiologiás ingere az intravasculáris volumendepletio is (például exsiccosisban, diureticumhatásban, vérzés következtében), továbbá a fájdalom, a hányinger és a stress. ADH-termelődéssel kell számolnunk súlyos hypoalbuminaemiában nephrosis-szindrómában, cirrhosis hepatitisban elsősorban hemodinamikai változások következtében és a szívelégtelenség okozta perctérfogat-csökkenéskor, ha a keringő térfogat jelentősen lecsökken.

A hormon hatására a kérgi gyűjtőcsatorna tubulussejtjeiben megnyílnak a vízcsatornák (aquaporinok) és a vízmolekulák visszakerülnek a keringésbe. Az egészséges vese igen jelentős vízkiválasztó képességgel rendelkezik, még napi 12 liter folyadék elfogyasztása sem okoz problémát a vizelettel történő víztávoztatás szempontjából. Ilyenkor ADH nincs jelen, maximálisan híg vizelet ürül. A baj akkor következik be, ha a hypoosmolaris folyadékbevitel ADH jelentésében történik. Mivel a nátriumkiválasztás a vízkiválasztástól független szabályozási mechanizmusokon keresztül hyponatraemiában is végbemegy, ezért a szabadvíz-visszaszívódás következménye a víz és sótartalom arányának eltolódása miatt extracelluláris hyponatraemia lesz.

A hyponatraemia differenciáldiagnosztikájában megválaszolandó legfontosabb kérdések (lásd 1. ábra):

- miért van ADH jelen és
- honnan származik a szabad víz.

Akut hyponatraemiában az ADH-termelődést többnyire könnyű megmagyarázni. Ez a kórkép ugyanis legtöbbször *posztoperatív állapotokban* alakul ki, amikor a fájdalom, a stress, az anxietas, az anaestheticumok okozta hányinger fokozott ADH-szekréciót okoz. Ilyenkor hypoosmolaris parenteralis folyadékbevitel (Isodex, 0,45%-os NaCl oldat, Rindex infúzió) a serumnátriumszint jelentős akut csökkenéséhez vezethet. Előfordulhat az is, hogy a beteg műtét után

nagy mennyiségű jégkockát szopogat el, vagy egyszerűen csak csapvízzel, cukros teával igyekszik pótolni az elektrolitokat is tartalmazó folyadékvesztéséget. Hasonló klinikai kép alakulhat ki, amikor *intravasculáris volumendepletio* váltja ki az antidiureticus hormon elválasztását (például exsiccosis, diureticumhatás, súlyos szívelégtelenség vagy hypoalbuminaemia következtében), és a beteg folyadékpótlásként hypoosmolaris folyadékot fogyaszt vagy kap.

A fentieknél valamivel bonyolultabb patomechanizmus a legtöbbször posztoperatív állapotokban kifejlődő *desalinatio*, amelynek során a beteget intravenás physiologiás sóoldattal kezelik, mégis hyponatraemia alakul ki. Tételezzük fel, hogy a beteg a műtétet követően intravenásan 2 liter physiologiás sóoldatot kap. Ez 2-szer 150, azaz 300 mmol nátrium-klorid bevitelét jelenti 2 liter folyadékban. Mivel a nátriumkiválasztást szabályozó hormonok működése megfelelő, a beteg kiüríti a 300 mmol NaCl-ot. A fájdalom, hányinger, stress miatt perzisztáló ADH-hatás következtében azonban a szabad víz egy része a gyűjtőcsatornában visszaszívódik, és csak 1 liter tömény vizelet ürül ki (300 mmol NaCl-koncentrációval). A végeredmény: változatlan nátriumtartalom mellett 1 liter szabad víz marad a szervezetben, ezáltal hyponatraemia alakul ki. A desalinatio könnyen igazolható a bevitt folyadék és a kiürített vizelet mennyiségének és nátrium koncentrációjának az összevetésével.

Krónikus hyponatraemiában a kritikus probléma az, hogy miért perzisztál az ADH-elválasztás. Ennek számos oka lehet. A leggyakoribbak:

- daganatok (pl. bronchus-, pancreas-, urogenitalis carcinoma, agytumor, leukaemia, lymphoma);
- központi idegrendszeri rendellenességek (trauma, tályog, subarachnoidealis vérzés, subduralis haematoma, delirium tremens);
- tüdőbetegségek (tbc, aspergillosis, pneumóniák, tályog, krónikus obstructív tüdőbetegség, pozitív nyomású lélegeztetés);
- gyógyszerek (neurolepticumok, tri- és tetraciklikus antidepressánsok, szerotonin-reuptake gátlók, sedatívumok, narcoticumok, antiepilepticumok, carbamazepin, dopaminerg és antidopaminerg szerek, diureticumok, főként a thiazidok és a káliummegtakarítók, chlorpropamid, cytostaticumok, ACE gátlók, NSAID-ok, morfin);
- AIDS;
- psychosisok.

A felsorolt kóroki tényezők autonóm ADH-elválasztáshoz vezetnek, ezért nevezik őket a következő összefoglaló néven: *syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)*.

Krónikus ADH-szekréciót idézhet elő tartósan fennálló volumenhány, pl. rendszeres diureticumszedés következtében, a keringő térfogat csökkenése szívelégtelenségben, hypoalbuminaemia miatt nephrosis-szindrómában, hemodinamikai változások következtében cirrhosisban, de kiválthatja a hormonelválasztást kemoterápia okozta tartós hányinger, hányás vagy perzisztáló fájdalom is.

Hyponatraemiával járhatnak egyes endocrin rendellenességek is, mint a mellékvese, a pajzsmirigy, a hypophysis hormonzavarai, ezeket vízyangcsere-zavar esetén ki kell zárni.

Krónikus hyponatraemiában maga a vízbevitel többnyire nem extrém mértékű, ezért a folyamatosan fennálló ADH-hatás mellett a serumnátriumszint lassan, fokozatosan csökken.

A hyponatraemia kezelésének célja akut esetben, hogy a serumnátriumszintet rövid időn belül 130 mmol/l fölé emeljük tömény sóoldattal. 3%-os vagy 5%-os sóoldatot alkalmazhatunk intravenásan, a szükséges mennyiség a következő számítás alapján becsülhető meg: ha a beteg testsúlya 60 kg, az összvíztere 36 liter. Mivel a víz mozgása szabad, 1 mmol/l nátriumkoncentráció emeléséhez 36 mmol sót kell bevinnünk. Ehhez 3%-os oldatból 70 ml, 5%-osból 42 ml szükséges. Amennyiben a betegnél akut neurológiai tünetek mutatkoznak, célszerű a serumnátrium-koncentráció 5 mmol/l-rel történő azonnali megemelése, ami a példaként szereplő beteg esetében 180 mmol nátrium bevitelét jelenti. Ez 350 ml 3%-os vagy 210 ml 5%-os sóoldattal érhető el. A következő órákban a cél a nátriumszint 1–2 mmol/l/óra sebességgel történő növekedése, amíg a 130 mmol/l serumnátriumszintet elérjük. Rendkívül fontos a vérkémiái eredmények gyakori ellenőrzése, továbbá a vizelettel történő nátrium- és vízvesztés követése, hiszen a továbbiakban a veszteséget is pótolni kell.

A hypertoniás sóoldat alkalmazását kiegészítheti kacsdiureticum adása. Ennek hatása kettős: megvédi a beteget az esetleges volumentúlerheléstől és csökkenti a kiürített vizelet osmolalitását. Furosemid hatására ugyanis – annak hatásmechanizmusából adódóan – a koncentrált vizeletképzés gátolódik, a beteg isotoniás vizeletet fog kiválasztani. Az alkalmazott sóinfúzió koncentrációját illetően mindenképpen az a követendő elv, hogy meg kell haladnia a vizelet nátriumkoncentrációját – csak ebben az esetben várhatjuk a serum nátriumemelkedését.

A fentiekben részletezett terápia módosítandó abban az esetben, amikor a hyponatraemia az intravasculáris volumenhiány következtében kialakult ADH-hatás következtében lép fel. Ilyenkor intravenás fiziológias sóinfúzió rendezni fogja a volumenhiányt, megszűnik az ADH-szekréció ingere és a beteg ADH-hiányában képes lesz híg vizeletet kiválasztani.

A krónikus hyponatraemia terápiás megközelítése alapvetően különböző. Az agysejtek osmotikus változásokhoz történő alkalmazkodása időt vesz igénybe. A kálium, a kloridionok és az ozmolitek intracelluláris visszanyerése napok alatt következik csak be, ennek megfelelően a hyponatraemia korrekciójának is lassúnak kell lenni. A legtöbb esetben 8 mmol/l-rel célszerű a nátriumkoncentrációt emelni *naponta*. A szabály alól kivételt képeznek az akut neurológiai tünetekkel, eszméletvesztéssel, görcsökkel járó esetek, ilyenkor hypertoniás sóoldattal a serumnátriumszint 5 mmol/l-rel gyorsan megemelendő, ezt követően azonban lassan kell a korrekciót folytatni.

Azokban az esetekben, amikor az ADH-szekréciós zavar reverzibilis, a kiváltó okot kell megszüntetni. Rendezni kell az intravasculáris volumenhiányt, megszüntetni a hányingert, fájdalmat, hypalbuminaemiát, lehetőség szerint javítani a szívizom contractilitását. Kezeleni kell a hypothyreosist vagy a mellékvese-elégtelenséget. Az ADH-hatást fokozó gyógyszereket el kell hagyni.

SIADH-ban a serumnátriumszint emelkedése akkor fog bekövetkezni, ha sikerül negatív vízanyagcsere egyensúlyt elér-

ni. Ez a folyadékbevitel korlátozásával érhető el. A vizelettel ürülő elektrolitok pótlandók, de a víz nem. A hyponatraemia korrekciója során a legtöbb beteg esetében káliumpótlás is szükséges. ADH-t termelő daganatok eseteiben lithium vagy demeclocyclin adása kísérhető meg.

AZ ESET MEGBESZÉLÉSE A bemutatott beteg felvételekor, de már az azt megelőző hónapokban észlelt, ismételt előforduló hyponatraemia krónikusnak volt tekinthető. A magas vizeletosmolalitas (456 mosm/kg) egyértelműen igazolta, hogy ADH-hatás érvényesül. A hyponatraemia ellenére fennálló ADH-szekrécióért azonban nem egy rendellenesség, hanem számos tényező volt felelőssé tehető. A leukaemiás alapbetegség, a cytostaticumok, a gyógyszerek által előidézett perzisztáló hányinger, az Aspergillus okozta pneumonia a centrális ADH-termelést közvetlenül serkentette. A korábban tartósan szedett lithium elhagyása miatt a vesetubulusok érzékenysége fokozódhatott a hormonhatás iránt. Észlelésünkör a beteg már 1 liter fiziológias sóinfúziót megkapott, megfelelően hydrált állapotúnak látszott. A 83 mmol/l vizeletnátrium-koncentráció is volumenhiány ellen szólt. Normális TSH-érték hypothyreosis patogenetikai szerepét kizárta.

Tekintettel a hyponatraemia krónikus voltára, központi idegrendszeri tünetek hiányára, a terápia a napi folyadékfelvétellel korlátozásából állott, a beteg maximum 500 ml-t ihatott. Serum nátriumszintje napok alatt a normális tartomány alsó értékére emelkedett. Ezt követően mérsékelt folyadékmegszorítást (napi 1 liter) javasoltunk a beteg számára.

IRODALOM

- Halperin ML, Goldstein MB. Hyponatremia. In: Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem based approach. pp. 283-328. Third edition. 1999. W.B. Saunders Company
- Haris Á, Radó J. Hyponatraemia. Orv Hetil 1997; 138:3087-3095.
- Radó JP. Water intoxication during carbamazepine treatment. Brit Med J 1973; 3:479.
- Pató É, Radó J, Tóth A, Arányi J. Vízmérgezés aspergillosissal szövődött tüdőtuberculosisban. Orv Hetil 1996; 137:751-753.
- Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. New Engl J Med 2000; 342:1581-1589.
- Verbalis JG. Hyponatraemia. Baillière's. Clin Endocrinol Metab 1989; 3:499-530.
- Moses AM, Scheinman SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20:489-506.
- Graber M, Corish D. The electrolytes in hyponatremia. Am J Kidney Dis 1991; 18:527-545.
- Verbalis JG. Hyponatremia: Answered and unanswered questions. Am J Kidney Dis 1991; 18:546-552.
- Arieff AI. Management of hyponatraemia. Brit Med J 1993; 307:305-307.
- Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: A phenomenon of desalination. Ann. Intern. Med. 1997; 126:20-25.
- Gowrishankar M, Lin S-H, Mallie JP, Oh MS, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insight into its pathophysiology and recommendations for management. Clin Nephrol 1998; 50:352-360.

A gyomorfal vérkeringésének hemodinamikai viszonyai – tanulmányok egy új patkánymodellen

Hemodynamic circumstances of the circulation of gastric wall – studies on a rat model

Peti-Peterdi János

University of Alabama at Birmingham Dept. of Medicine, Div. of Nephrology, Nephrology Research & Training Center

Levelezési cím:

Peti-Peterdi János
1720 7th Av. South, 865 Sparks Center, Birmingham, AL 35294, USA
Telefon: (205)-934-5783, fax: (205)-934-1147
E-mail: jpetipet@nrte.dom.uab.edu

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (2):125–129.



SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ

Született: Budapest, 1970. szeptember 5.
Foglalkozás: orvos
Munkahely: University of Alabama at Birmingham
Dept. of Medicine, Div. of Nephrology
Nephrology Research & Training Center
Cím: 1720 7th Av. South, 865 Sparks Center,
Birmingham, AL 35294, USA
Beosztás: Postdoctoral Research Fellow

Iskolai végzettség:

1984–1988 Csokonai Vitéz Mihály Gimnázium,
Csurgó
1994 Egyetemi diploma:
Semmelweis Orvostudományi
Egyetem ÁOK („cum laude”)
1998 Egyetemi doktori (PhD) diploma:
Semmelweis Orvostudományi Egyetem
Doktori Iskola

Nyelvvizsgák:

1989 Német alapfok
1993 Angol középfok

Munkahelyek és beosztás:

1994–1997 SOTE Kórélettani Intézet:
Ph. D. hallgató
1994–1997 Országos Mentoszolgálat:
ügyeletes orvos
1997- University of Alabama at Birmingham,
Postdoc. Fellow

Oktató munka:

1995-1997 Kórélettani gyakorlatok, tantermi
előadás magyar, angol nyelven
TDK hallgatók irányítása

Közéleti tevékenység:	Jutalom, díjak:
1995- A Magyar Vese Alapítvány Ismeretterjesztő Sorozatának szerkesztője	1994 TDK konferencia 1. hely: „Micropunctiók nyomásmérés a patkánygyomor érhálózatok különböző szakaszaiban.”
Társasági tagság:	1996 MNT Nagygyűlés különdíjas előadása: „Az alloantigén-independens faktorok szerepe a transzplantált vese krónikus kilökődésének pathomechanizmusában.”
1996- Magyar Nephrologiai Társaság	1998 FASEB'98: Az Amerikai Élettani Társaság Veseszekciójának Excellence in Renal Physiology Postdoctoral Award-ja
1998- Amerikai Nephrologiai Társaság	
Kutatási terület:	Publikációk:
A gyomor mikrocirkulációjának micropunctiók vizsgálata	Absztrakt: hazai: 5 nemzetközi: 8
Vesetransplantatum krónikus kilökődésének patomechanizmusa	Cikk: 5 + 3 publikálásra elküldve
Immunsuppressív szerek glomerulosclerosisra gyakorolt hatásának vizsgálata	Könyvfejezet: 1
Lokális renin-angiotensin rendszerek, intraglomerularis hemodinamika	
A macula densa iontranszport-folyamatai	
Alkalmazott metodikák:	
servo-null nyomásmérés, micropunctio	
izolált cTAL-preparátum, tubulusperfusio	
fluoreszcens mikroszkópia	
immunohisztokémia	
patch clamp	
Tudományos érdeklődés:	
Élettan, kórellettan, nephrologia	
Mikrocirkuláció, vazoaktív mediátorok, szöveti károsodás	
Lokális renin-angiotenzin rendszerek	
Vesetransplantatio	
Tubuloglomerularis feedback	
Konferenciák:	
1994-1996 Semmelweis Tudományos Fórum, posztterek	
1994 SOTE, illetve Országos TDK-konferencia, előadás	
1995 1 st FEPS Congress, Hollandia, előadás	
1995 International Dialysis-Reuse Symposium, Budapest	
1995-1996 Magyar Élettani Társaság Nagygyűlése, előadások	
1996 International Nephrology Summer School, Budapest	
1996 Magyar Nephrologiai Társaság Nagygyűlése, előadás	
1996 1. Országos Doktorandusz Konferencia, előadás	
1997 ASN 30 th Annual Meeting, USA, előadás	
1998 FASEB '98, USA, előadás	
Tanulmányút:	
1997 University of Alabama at Birmingham, USA	

BEVEZETÉS Napjainkban több korszerű módszer létezik a gastrointestinalis keringés tanulmányozására. Ezen metodikák (lézer Doppler-áramlás, illetve áramlási sebesség mérés hidrogén-gáz-clearance, reflektancia-spektrofotometria), elsősorban a véráramlás-változásokat vizsgálják. Ugyanakkor, számos kórelletani tanulmány bizonyította, hogy a mikrocirkulációs paraméterek – különös tekintettel a megnövekedett érellenállás – megváltozásának elsődleges szerepe van az akut nyálkahártya-laesiók kialakulásában. Mivel az érellenállás kiszámításához mind véráramlási, mind nyomásadatok szükségesek, az említett mérési módszerek önmagunkban limitáltak. A gyomorerék intravasculáris nyomását közvetlen módszerekkel eddig nem mérték. Következésképpen szükség van egy olyan kísérleti módszerre, mellyel az alapvető hemodinamikai paraméterek (érátmérő, nyomás, áramlás) egyszerűen tanulmányozhatók.

Közvetlen micropunctiók technikákkal nyert intravasculáris nyomásadatok számos szervből, köztük a vékonybélből is rendelkezésre állnak. Ezek alapján ismert, hogy jelentős területi különbségek lehetnek az intestinalis keringés fő területei, a mesenterium, izom- és nyálkahártyarétegek között a capillarisnyomást, illetve a transcapillaris folyadékmozgás irányát illetően. A gyomornyálkahártya capillarisaiban uralkodó filtrációs-reabszorptiók, Starling-erőket korábban részben közvetett módszerekkel mérték, részben jelentős hibalehetőségeket magukban hordozó technikákkal becsülték. A jelenleg rendelkezésre álló élettani alapértékek, ismeretek tehát nagyrészt spekulációkon alapulnak. Általánosan elfogadott, hogy a mucosa integritásának fenntartásában, a nyálkahártya-védelemben az intakt mikrocirkulációnak elsődleges szerepe van. Ezért a mikrocirkulációs hemodinamikai paraméterek, valamint a Starling-erők pontosabb ismerete fontos, újabb ismereteket nyújthat a nyálkahártya-védelem, illetve károsodás mechanizmusainak megértéséhez.

CÉLKITŰZÉSEK

- I. Egy új kísérleti módszer, illetve preparatum kifejlesztése, melynek felhasználásával vizsgálható a gyomorfal különböző rétegeinek vérkeringése (1-4).
- II. A gyomor érhálózatának szisztematikus leírása, egyes érszakaszainak azonosítása, elnevezése, egy leíró rendszer kidolgozásával (5).
- III. A mikrocirkulációs alapadatok (érátmérő, intravasculáris nyomás, véráramlás, érelenállás) közvetlen módszerekkel történő mérése, illetve számolása a direkt paraméterekből (1-5).
- IV. A mikrocirkuláció Starling-erőinek elemzése a gyomor kettős capillarrendszerében (5).

MÓDSZEREK

- A. Kísérleti állatok, előkészítés: hím, 200 g körüli Wistar törzsu patkányok. Éjszakai éheztetés után Inactin narcosis, micropunctió asztalra helyezés, $37 \pm 0,5$ °C testhőmérséklet fenntartása, tracheotomia után intubálással légzésbiztosítás. A szisztémás artériás és vénás nyomás monitorizálása femoralis artéria- és vénakanulón keresztül, folyamatos infúzióval az euvolaemia fenntartása.
- B. Gyomorpreparátum: az asepsis szabályai szerint medialis laparotomia után a gyomor izolálása, speciális gyomorkádba helyezése, rögzítése, intakt keringés, beidegzés, megfelelő hőmérséklet, nedvesség biztosításával. A corpus hátsó felszínének 1 cm^2 részén munkaablak létrehozása, ezen belül a gyomorfal egyes rétegeinek megközelítése egy seromuscularis és egy submucosalis régió felpreparálásával, megközelítően azonos területen.
- C. Mérési technikák: intravitalis mikroszkópia (Wild M8 sztereomikroszkóp), intravasculáris nyomásmérés servo-null nyomásmérő rendszerben (Model 4A, IPM) megfelelően előkészített mikropipettákkal micropunctióval, érátmérő meghatározás videometriával (Sony videorendszer) korróziós készítményen, tusfeltöltés preparátumon, illetve in vivo, véráramlás mérés Dye-trak mikrogöngy technikával, kolloidosmoticus nyomásmérés Aukland-féle kolloidosmometerrel.
- D. A fiziologiás alapadatok mérésén túl vizsgáltuk lokálisan adott vazóaktív anyagok, acetilkolin és epinefrin, valamint véreztetési módszerrel létrehozott szisztémás vérnyomáscsökkentés intagasztrikus hemodinamikára gyakorolt hatását.
- E. Az adatok analízisét statisztikai szoftvercsomaggal (SigmaStat for Windows, Jandel Scientific) végeztük. Az egyes érszakaszok csoportokban mért adatokat varianciaanalízissel hasonlítottuk össze. Az adatokat átlag \pm szórással adtuk meg. A nullhipotézist $p < 0,05$ esetén vetettük el.

EREDMÉNYEK

- I. Elsőként gyomormicropunctió preparátumunk tesztelését végeztük el, bizonyítandó a mérések reprodukál-

hatóságát, az érrendszer hozzáférhetőségét, reaktivitását, ezzel a szöveti preparátum vitalitását (1-4). Normális szisztémás vérnyomás ($110 \pm 1,6$ Hgmm) mellett 5 állatban összesen 36 alkalommal hajtottuk végre megközelítően ugyanazon érszakasz, a másodrendű, közepes érátmérőjű submucosalis arteriola micropunctióját. Az intravasculáris nyomás ($54,1 \pm 1,9$ Hgmm) és érátmérő ($45,1 \pm 1,9 \mu\text{m}$) értékek kis szórása garantálta technikánk pontosságát, reprodukálhatóságát (4).

Ezt követően a gyomorkeringés három fő rétegének következő hat értípusában mértünk intravasculáris nyomást és érátmérőt (összesen 14 állatból 60 érszakaszon): muscularis arteriola ($20,8 \pm 0,9 \mu\text{m}$; $29,8 \pm 1,3$ Hgmm) és venula ($23,4 \pm 1,6 \mu\text{m}$; $18,1 \pm 0,6$ Hgmm), submucosalis arteriola ($50,9 \pm 3,6 \mu\text{m}$; $55,4 \pm 2,8$ Hgmm) és venula ($53,7 \pm 2,1 \mu\text{m}$; $21,4 \pm 0,7$ Hgmm), valamint mucosaalapi arteriola ($20,2 \pm 1,1 \mu\text{m}$; $33,8 \pm 0,8$ Hgmm) és venula ($29,9 \pm 1,2 \mu\text{m}$; $25,8 \pm 0,5$ Hgmm) (4). Eredményeink bizonyítják a különböző mélységű érszakaszok hozzáférhetőségét, ugyanabban a preparátumban. A vascularis reaktivitást szisztémás vérnyomáscsökkentéssel és vazóaktív anyagok lokális adásával vizsgáltuk (4). A muscularis, submucosalis, valamint mucosaalapi erekben uralkodó nyomás egyszerű, lineáris összefüggéssel csökkent a szisztémás nyomással. Mindhárom arteriolában az érátmérő csökkenését figyeltük meg ($n=75$). A munkaablakba adott $1 \mu\text{M}$ acetilkolin mind a mucosalis ($n=5$), mind a submucosalis arteriolák ($n=5$) nagyfokú dilatációját, míg $0,1 \mu\text{M}$ epinefrin ezek constrictióját okozta. Egyik anyag sem hozott létre szignifikáns intravasculáris nyomásváltozást.

- II. Korróziós készítményen, tusfeltöltéssel készített preparátumon, valamint in vivo megfigyelések alapján az intragasticus keringés összesen 13 különböző szakaszát neveztük el egy leíró rendszerben, az erek elágazódásának mértéke, rendűsége, illetve funkciója alapján (1-3, 5). Így a submucosa–mucosa érrendszerében azonosítottuk a kisartériát (SA, $89,1 \pm 2,1 \mu\text{m}$), elsődleges (SMA1, $75,5 \pm 1,8 \mu\text{m}$), másodlagos (SMA2, $42,3 \pm 1,6 \mu\text{m}$) és harmadlagos submucosalis arteriolát (SMA3, $24,4 \pm 0,8 \mu\text{m}$), mucosalis terminalis arteriolát (MTA, $15,5 \pm 0,7 \mu\text{m}$), mucosalis capillarist (nem mértük), gyűjtővénát (CV, $36,4 \pm 1,1 \mu\text{m}$), másodlagos (SMV2, $55,8 \pm 1,3 \mu\text{m}$) és elsődleges (SMV1, $87,5 \pm 1,6 \mu\text{m}$) submucosalis venulát, valamint kis vénát (SV, $99,1 \pm 1,8 \mu\text{m}$). Hasonlóképpen leírtuk az izomréteg érrendszerében az izom arteriolát (MA, $16,6 \pm 0,8 \mu\text{m}$), capillarist (MC, $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$) és venulát (MV, $23,2 \pm 0,9 \mu\text{m}$). A kettős érrendszer közös pontjai az SMA1 és SMV1 erek.

- III. Az említett érszakaszokon összesen 155 esetben hajtottunk végre micropunctiót 25 állatban 108 ± 2 Hgmm-es szisztémás artériás és $7 \pm 0,5$ Hgmm-es vénás nyomás mellett (5). A submusosa–mucosa érrendszerében a következő intravasculáris nyomásértékeket kaptuk: SA ($77,8 \pm 2,6$ Hgmm), SMA1 ($74,6 \pm 2,5$

Hgmm), SMA2 ($54,1 \pm 1,8$ Hgmm), SMA3 ($34,4 \pm 1,6$ Hgmm), MTA ($32,4 \pm 1,2$ Hgmm), CV ($26,6 \pm 1,1$ Hgmm), SMV2 ($21,8 \pm 1,6$ Hgmm), SMV1 ($17,1 \pm 0,8$ Hgmm), SV ($14,4 \pm 0,6$ Hgmm). A mucosalis capillaris prea- (MTA), illetve postcapillaris (CV) adatokból számított átlagos középnyomása 28 Hgmm volt. Az izomréteg érrendszerében mért nyomásértékek: MA ($30,5 \pm 1,4$ Hgmm), MC ($23,6 \pm 1,4$ Hgmm), MV ($18,2 \pm 0,9$ Hgmm). A mucosalis capillaris középnyomás szignifikánsan magasabb volt, mint a muscularis rétegben.

A submucosa–mucosa réteg mikrogöngy-módszerrel kapott véráramlása $120,8 \pm 18,8$ ml/min/100 g (a teljes gyomorvéráramlás $84 \pm 3\%$ -a), az izomrétegé $70,4 \pm 22,3$ ml/min/100 g (a teljes gyomorvéráramlás $16 \pm 3\%$ -a). A plasma kolloidosmoticus nyomása $18,9 \pm 1,7$ Hgmm volt ($n=27$) (5).

Az intravasculáris nyomás és véráramlási adatokból számított muscularis és mucosalis praecapillaris ($R_{a\text{ mus}} / R_{a\text{ muc}} = 8,23$), illetve postcapillaris ($R_{v\text{ mus}} / R_{v\text{ muc}} = 3,13$) érelenállás-arányok magas értékei alacsony mucosalis vascularis rezisztenciákat jeleznek.

Az izomréteg prae- és postcapillaris érelenállás arány ($R_{a\text{ mus}} / R_{v\text{ mus}} = 1,06$) értékéből közel egyformán magas muscularis prae- és postcapillaris érelenállásra következtettünk, míg a mucosa hasonló érelenállás-aránya ($R_{a\text{ muc}} / R_{v\text{ muc}} = 0,4$) relatíve magas mucosalis postcapillaris vascularis rezisztenciát jelez (5).

KÖVETKEZTETÉSEK, JELENTŐSÉG

I. Az általunk kidolgozott gyomormicropunctiós preparátumnak számos előnye van a korábban leírt metodikákhoz képest:

- (a) intakt makroszkopikus gyomorkeringés és beidegzés mellett minimális sebészeti beavatkozással sikerült a gyomrot egy speciális gyomorkádban izolálni és fixálni, mely minimálisra csökkentette a légzésből és peristalticából eredő mozgásokat,
- (b) egy izolált munkaablak kialakításával megközelítően egyazon területen, különböző rétegekben közel fiziologiás körülmények között vizsgálhatók 13 fő érszakasz hemodinamikai paraméterei, úgymint érátmérő, intravasculáris nyomás, véráramlás, érelenállás, illetve ezek időbeli változásai,
- (c) a kontollált volumenű munkaablak lehetővé teszi vazoaktív, illetve egyéb anyagok lokális hemodinamikára gyakorolt hatásának vizsgálatát,
- (d) későbbi tanulmányok számára a gyomorhoz vezető artériák, vénák, idegek könnyen manipulálhatók.

Előkísérleteink (1-4) eredményei bizonyítják, hogy preparátumunkban a makro- illetve mikrocirkulációs paraméterek változtathatók, és mérhetőek. A munkaablak kísérleti körülményei jól kontrollálhatók, mind a muscularis, submucosalis, illetve mucosaalapi erek könnyen hozzáférhetőek.

II. A hemodinamikai paraméterek átfogó leírásához szükséges volt az egyes érszakaszok azonosítása. In vivo megfigyelések, valamint tusfeltöltött, illetve korróziós preparátumok szerkezete alapján a kettős muscularis, és submucosalis-mucosalis parallel érrendszer összesen 13 szakaszát azonosítottuk és jelöltük (1-3, 5). Néhány merőlegesen lefutó segmentum micropunctiója nem volt kivitelezhető, ezeket nem is azonosítottuk. Ezen erekből származó adatok hiánya a teljes érrendszer érátmérő- és nyomáseloszlásának leírását nem akadályozta. Az erek elnevezésénél általánosan elfogadott szempontokat, az érelágazódás fokát, az erek rendűségét, illetve funkcióját és morfológiáját vettük figyelembe. Így leíró módszerünk megfelel más mikrocirkulációs területek, érrendszerek esetében alkalmazott standardoknak.

III. A gyomor érrendszerének érátmérő- és intravasculáris nyomáseloszlása más intestinalis, illetve szisztémás érterületek általános mintáját követi. Fontos, új élettani ismeret azonban, hogy a mucosalis capillaris középnyomás értéke szignifikánsan magasabb, mint a muscularis réteg capillarisnyomása (5). Ez összhangban van a vékonybélben végzett tanulmányokkal, miszerint területi különbségek vannak a fő érterületek, a mesenterialis, muscularis, mucosalis keringés capillarisnyomásában, következésképpen a transcapillaris folyadékmozgás (filtrációs-reabsorptiós erők) irányában. Ellentétben, amíg intestinalis területen a mucosa capillarisnyomása rendkívül alacsony az izomréteghez képest, mely a reabsorptiós erők dominanciáját sejteti, addig a gyomorban a nyálkahártyaréteg capillarisnyomása magas, mely a filtratio irányába hat. A regionalis különbségek a gyomor és vékonybél eltérő elsődleges élettani funkcióját, a secretiót, illetve reabsorptiót tükrözik.

A mikrogöngy-módszerrel kapott véráramlási eredmények megfelelnek más módszerrel kapott áramlási értékeknek (5). Ha feltételezzük, hogy a relatív áramlási értékek megállapításánál a mikrogöngyök eloszlása az egyes rétegekben található parallel capillarisok számával arányos, akkor megállapíthatjuk, hogy a mucosában kb. ötször annyi capillaris található ($Q_{\text{muc}} / Q_{\text{mus}} = 0,84 / 0,16 \sim 5$). Ez a megállapítás jól magyarázza a mucosalis prae-, illetve postcapillaris érelenállás alacsony értékét. Mint a további érelenállás arányok számításából következik, a magas mucosalis capillarisnyomás az alacsony praecapillaris érték mellett döntően a relatíve magas postcapillaris vascularis érelenállással magyarázható a nyálkahártya érrendszerében (5). A magas gastricus mucosalis postcapillaris érelenállás egyedülálló, mivel alacsony értékeket írtak le más intestinalis területek hasonló érrendszerében.

IV. Figyelembe véve a transcapillaris folyadékmozgást meghatározó filtrációs-reabsorptiós Starling-erők általunk, illetve más munkacsoportok által meghatározott értékeit, a gyomormucosa mikrocirkulációjában 10–15 Hgmm-es nettó filtrációs erő működik (5). Különböző oedemaképződés elleni védőfaktorok (nyirokelveze-

tés, illetve az interstitialis folyadéknyomás és transcapillaris oncoticus nyomásgradiens változása) kb. 12–15 Hgmm-es filtrációs erőt képesek kiegyenlíteni. Megállapíthatjuk tehát, hogy a mucosa interstitiuma meglehetősen magas hidráltási állapotban, és a folyadék egyensúly felső határán van, normális körülmények között. Ezen körülményeknek nagy szerepük lehet az aktív gyomornedv-szekrécióhoz szükséges folyadék biztosításában. További, 15 Hgmm-t meghaladó filtrációs erőre vezető capillarisnyomás-emelkedés azonban, mely a peristalticus izomcontractiók – különösen a muscularis mucosae összehúzódásai – alatt minden bizonnyal bekövetkezik, passzív gastricus szekrécióra vezethet. Következtetésünket számos korábbi kísérletes tanulmány alátámasztja. Így ismert, hogy interstitialis nyomásemelkedés ún. alkalikus folyadék szekréciójára vezet a gyomornyálkahártyán keresztül. Hasonlóképpen, az interstitialis folyadék nyálkahártyán keresztüli mozgását (ún. gastricus filtrációt) artériás, illetve vénás nyomásemelkedéskor, valamint acetilkolin intraarterialis infúziójakor is megfigyelték. Tehát, a magas capillarisnyomásnak az említett folyamatokon keresztül szerepe lehet a nyálkahártya sav elleni védelmében is.

Összefoglalásképpen megállapíthatjuk, hogy gyomormicropunctiós rendszerünk jól használható a gyomorkeringés hemodinamikai viszonyainak vizsgálatára, valamint hogy kísérleteink fontos, újszerű élettani ismeretekre vezettek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Hálás köszönetemet fejezem ki elsőként témavezetőmnek, *Dr. Rosivall Lászlónak*, doktori tanulmányaim, kutatómunkám irányításáért, és *Dr. P. Darwin Bellnek*, a kéziratok megírásában nyújtott segítségével. Köszönet illeti a SOTE Kórélettani Intézetét, minden kollégámat, név szerint is *Dr. Hamar Pétert* és *Kovács Gergelyt* a kísérletekben nyújtott szakmai, *Adamkó Saroltát* és *Godó Máriát* a technikai segítségért.

A kísérleteket az ETT-02290/93, OTKA T-017414 pályázatok, a Magyar Vesealapítvány, és a Semmelweis Orvostudományi Egyetem támogatták.

KÖZLEMÉNYEK

1. Peti-Peterdi J, Rosivall L. Hydrostatic pressure measurement in different vascular segments of the stomach in rat. Pflüg. Arch. 430 (Suppl.4):R60, 1995.
2. Peti-Peterdi J, Hamar P, Huszár T, Rosivall L. Új micropunctiós preparátum a patkánygyomor érhálózatának in vivo vizsgálatára. Semmelweis Tudományos Fórum, 1995.(poszter)
3. Peti-Peterdi J, Hamar P, Huszár T, Rosivall L. Hidrosztatikus nyomásmérés a patkánygyomor érhálózatának különböző szakaszaiban. A Magyar Élettani Társaság Nagygyűlése 1995. (előadás)
4. Peti-Peterdi J, Hamar P, Kovács G, Rosivall L. Direct in-vivo measurement of gastric microvascular pressures in the rat. Microvasc Res 1998; 55:223-229.
5. Peti-Peterdi, J, G. Kovács, P. Hamar, and L. Rosivall. Hemodynamics of the gastric microcirculation in the rat. Am. J. Physiol. 275:H0-0, 1998. (in press)

LIST OF PUBLICATIONS

Journal articles:

1. Peti-Peterdi J, Hamar P, Kovács G, Rosivall L. Direct in vivo measurement of gastric microvascular pressures in the rat. Microvasc Res, 1998; 55(3):223-229.
2. Peti-Peterdi J, Hamar P, Kovács G, Rosivall L. Hemodynamics of the gastric microcirculation in the rat. Am. J. Physiol. 275 (Heart Circ. Physiol. 44)H000-H000, 1998.
3. Peti-Peterdi J, Bell PD. Regulation of macula densa Na:H exchange by angiotensin II. Kidney Int. (in press)
4. Hamar P, Peti-Peterdi J, Razga Zs, Kovács G, Heemann U, Rosivall L. Co-inhibition of immune and renin angiotensin systems slows down the progression of glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. J. Am. Soc. Nephrol. (in press)
5. Peti-Peterdi J, Bell P. D. Angiotensin II regulation of apical Na:H exchange in macula densa cells. J. Am. Soc. Nephrol. (in press)

Submitted for publication:

1. Peti-Peterdi J, Bell P. D. Na:H exchange activities in macula densa cells mediated by apical NHE2 and basolateral NHE4 isoforms. J Biol Chem
2. Hamar P, Peti-Peterdi J, Szabó A, Becker G, Rosivall L, Heemann U. IL-2 dependent mechanisms are involved in the development of glomerulosclerosis following 3/4 renal ablation in rats. Transplantation.
3. Peti-Peterdi J, Bell PD. Macula densa cytosolic calcium concentration during changes in luminal Na+. Science.

ABSTRACTS

1. Peti-Peterdi J, Rosivall L. Hydrostatic pressure measurement in different vascular segments of the stomach in rat. Pflug Arch-Eur J Physiol 1995; Suppl.4(430)R60.
2. Hamar P, Müller V, Szabó A, Schleimer K, Witzke O, Peti-Peterdi J, Becker G, Philipp T, Heemann U. Tacrolimus reduces the pace of chronic kidney allograft rejection in rats. Nephrol Dial Transpl 1996; 11:A299.
3. Peti-Peterdi J, Hamar P, Szabó A, Becker G, Heemann U, Rosivall L. Tacrolimus reduces the development of glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. Fiziologia-Physiology. 1996; 2(10):RP5.
4. Peti-Peterdi J, Hamar P, Adamkó S, Godó M, Rosivall L. The role of alloantigen-independent factors in the pathomechanism of chronic kidney allograft rejection. Med Sci Mon 1996; 2(Suppl.3):124.
5. Benedek P, Peti-Peterdi J, Lohinai Zs, Györfi Á, Fazekas Á, Rosivall L. Effect of nitric oxide inhibition on capsaicin-induced neurogenic inflammation in the gingivomucosal tissue of rats. Med Sci Mon 1996; 2(Suppl.3):107.
6. Hamar P, Peti-Peterdi J, Szabó A, Becker G, Rosivall L, Heemann U. Tacrolimus verzögert die Entwicklung einer Glomerulosclerose im Rattenmodell. Nieren und Hochdruckkrankheiten 1996; 9:418.
7. Peti-Peterdi J, Bell PD. Angiotensin II stimulates apical Na:H exchange in macula densa cells. J Am Soc Nephrol 1997; 8:A1620.
8. Peti-Peterdi J, Bell PD. NHE isoforms in macula densa cells. FASEB J. 12:A638, 1998.

Textbook chapter:

1. Rosivall L, Peti-Peterdi J. Chronic renal failure. In: Nephrology '96: Experimental and clinical nephrology dialysis and transplantation, eds: Farsang Cs, Kiss I, Szegedi J, Nagy J, Rosivall L. Medintel Press 1996.

Kongresszusi beszámolók

Beszámoló a Gyermeknephrologiai Szekció 2002. évi tudományos üléséről

A Gyermeknephrologiai Szekció tudományos ülését április 5–6-án, a seregélyesi Kastélyszállóban tartotta. A Szekció vezetősége a tagságtól kapott jelzések alapján, hosszas mérlegelés után döntött úgy, hogy változtat az eddigi gyakorlaton, összevonva az őszi és tavaszi ülészakot. A szakmai továbbképzés rendszerének megváltozása miatt a tudományos ülések és kongresszusok olyan proliferációjával találtuk szembe magunkat, ami az ütközések miatt szinte lehetetlenné tette az őszi szekcióülés megtartását. A tavaszi ülést ezért megpróbáltuk olyan tudományos fórummá bővíteni, amelyik mind a továbbképzésnek, mind a kutatási eredmények bemutatásának széles fórumot biztosít. Igyekeztünk olyan új formát találni, amellyel a gyermeknephrologia iránt érdeklődő, de inkább a gyakorlati munkában jeleskedő szakembereket is megmozdítjuk, arra serkentve őket, hogy megfigyeléseiket, tapasztalataikat bemutassák. Így született meg végül a kétnapos kongresszus koncepciója.

A kongresszuson három vendéglőadó referátuma hangzott el. *Perner* professzor úr, a gyermekkori vese- és májtranszplantáció múltját, jelenét és a jövő perspektíváját ismertette a tőle megszokott szuggesztív módon. *Drukker* professzor (Jeruzsálem-Lausanne), a COX2-gátlók renalis hatását ismertette, színes egyéniségével egyben leckét adva a betegek iránti elkötelezettségből és humánumból. Külön örömeinkre szolgált, hogy a *Schmidt-Gayk* professzort is vendégül láthattuk Heidelbergből, aki egyórás referátumában a csontanyagcsere vizsgálatának újabb paramétereit, a növekedéssel való összefüggéseket, a kapcsolódó gyakorlati kérdéseket tekintette át.

A nagyszámú előadás (összesen harminc), a rekordszámú résztvevő, köztük a hazai felnőtt nephrologia néhány prominens személyisége, a neves külföldi és hazai vendéglőadók, a hallgatóság aktivitása, vitakészsége és kitartása azt sugallta, jó utat választottunk, első próbálkozásunk sikerrel járt. Az esti társasági együttlét pedig kitűnő fórumot biztosított a kötetlen beszélgetéseknek, tág teret nyújtva a gondolatok szabad áramlásának. Reméljük, kongresszusunk emlékezetes marad, és előképül szolgál a következő években rendezendő hasonló találkozókhoz.

Dr. Reusz György
A Szekció főtitkára



Schmidt-Gayk, Drukker, Tulassay és Perner professzorok az egyik kávészünetben



Reusz dr. a tudományos ülés szervezője és *Schmidt-Gayk* professzor a csontanyagcsereéről beszélget



Sulyok professzor a Szekció elnöke

Gyakori-e a veseérintettség Schönlein–Henoch-purpurás betegeknél?

Bajusz I, Csáki A, Tóth V, Losonczy K, Deák M¹, Degrell P², Szabó L.

Borsod M. Kórház II. Gyermekosztály, Radiológia¹, Miskolc PTE, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum², Pécs

Betegek. Hét év alatt 20 gyermeket ápolunk Schönlein–Henoch-syndroma miatt. A 10 leány és 10 fiú átlagéletkora 7 év volt.

Eredmény. Tíz betegnek veseérintettség tünetei jelentkeztek. Az induló tünetek mértéke szerint három csoportba soroltuk betegeinket. Súlyos volt a látóterenként több mint 100 vvt és 100 mg% fölötti proteinuria, közepes volt a 20–100 vvt és 50–100 mg% közötti fehérjeürítés, s enyhe a kevesebb mint 20 vvt és 20–50 mg% fehérjeürítés. 5 esetben mind a haematuria, mind a proteinuria súlyos volt. 3 esetben a haematuria, 1 esetben a proteinuria volt súlyos. A többi esetben közepes mértékű volt, mind a haematuria, mind a proteinuria. Vesebiopsiát 4 esetben végeztünk. A veseérintettség az idősebb életkorban önállóan, míg fiatalabb korban gastrointestinalis tünetekkel jelentkezett. 3 gyermeket kezeltünk Immuránnal, Heparinnal és mind a tízet thrombocytaaggregatio gátlóval. A 9 gastrointestinalis tünetet mutató beteg közül 6-an kaptak szteroidot. A nyomon követési idő 6 hónap és 5 év közötti.

Összefoglalva. A Schönlein–Henoch-syndroma jóindulatú betegség. Gastrointestinalis tünetek esetén indokolt a szteroid adása. Az életkorral növekszik a veseérintettség kockázata és súlyossága. Bizonytalan „bőrkiütés” nagyon fontos anamnesztikus jel vesebetegségek kórokának tisztázása során.



Radó főszerkesztő úr és Török főorvos asszony a munkavacsorán

Húgyúti infectio sajátosságai újszülöttkorban

Balogh Lília

Semmewleis Egyetem I.sz. Gyermekklinika

A húgyúti infectio prevalenciája koraszülötteknél 3%, érett újszülötteknél 0,7%. Az élet első két hónapjában a fiúk háromszor gyakrabban érintettek, mivel ebben az életkorban náluk gyakoribb a vese strukturális abnormalitása. A cicumcindált fiúknál ez a ráta csak 0,2–0,4%.

A fertőzések 75%-áért az *E. coli* felelős, etiológiáját illetően a jól ismert ascendáló fertőzés mellett ebben az időszakban nem ritka a septikaemia következtében haematogen úton szexknder létrejött húgyúti fertőzés. A fertőzést megelőző védekező mechanizmusok – hólyag epithelium secretoros IgA, interleukin 6, interleukin 8 – gyengébbek, a hiányos hólyagürítés (alkalmanként 5–10 ml retentio) pedig elősegíti a baktériumok szaporodását, ezért könnyebben alakul ki ebben az életkorban pyelonephritis, illetve urosepsis.

Az újszülöttkori húgyúti infectiót gyakran specifikus tünetek jellemzik, mint hypothermia, hányás, motoros nyugtalanság, anorexia, icterus, szürkés bőrszín, rövid ideig tartó lázak.



Túri professzor és Sallay dr.

Az újszülöttkori asymptomás bacteriuria nem igényel terápiát, ha nem kóros a vizeletüledék, nem magas a CRP. A diagnózis alapját az üledékvizsgálat és bakteriológiai vizsgálat képi, fiúknál 25, lányoknál 50 feletti leukocytaszámnál beszélünk leukocyturiáról, a szignifikancia mértékét pedig a vizeletgyűjtés módja határozza meg. A legbiztosabb diagnózist nyújtó suprabubicus hólyagpunctio ebben a korban nehezen kivitelezhető, katéterezni pedig csak rövid katéterrel szabad.

A képalkotó diagnosztika célja megelőzni a magas rizikó-csoportú betegeknél a későbbi vesekárosodás létrejöttét, felismerni a húgyúti fejlődési rendellenességet, mely jó táptalaj az ismételt húgyúti infectio létrejöttéhez, illetve annak fenntartásához. Vese ultrahangvizsgálat a húgyúti infectio felismerését követően a legrövidebb időn belül szükséges, normális ultrahang azonban nem zárja ki vesicoureteralis reflux lehetőségét, ezért ebben az életkorban a pyelonephritis gyógyulását követő 3–4 hét múlva kötelező a mictiós cystourethrographia elvégzése. Ha ez normális vagy 1–2 fokozatú refluxot mutat izotóp elvégzése nem szükséges, ha kóros és/vagy 3–5 fokozatú reflux észlelhető mercapto-acetil-triglicid- (MAG3) vizsgálat a diagnózis pontosításához, 6 hónap múlva dimercaptosuccinilsav (DMSA) scan a vesehegesedések felismeréséhez elengedhetetlen.

A kezelés megkezdéséhez az újszülöttet minden esetben hospitalizálni kell, mivel könnyen kialakulhat a baktériumok szétesését követő herxheimer reakció. Mindig célzott parenterális terápia szükséges, az antibiogram elkészüléséig Ampicillin, Netilmicin kombinált kezelés javasolt. A vizeletüledék negatívvá, a vizeletbakteriológia sterilé válása után (6–10 nap) az antibiotikum adását per os folytatjuk a mictiós cystourethrographia elvégzéséig.

A cytostaticus kezelés késői mellékhatásai

Bárdi E.¹, Bobok I.¹, Oláh VA.¹, Kappelmayer J.², Kiss Cs.¹

¹DEOEC Gyermekklinika, ²Klinikai Biokémiai és Molekulár Patológiai Intézet, Debrecen

Az utóbbi évtizedben a gyermekkori malignitások prognózisa jelentősen javult az intenzív kemoterápiás kezelés következtében. A figyelem a késői mellékhatások felé fordult. A citosztatikumok közül a platinaszármazékokat, az antraciklineket, a methotrexatot, illetve a cyclo- és ifosfamidot tartják vesetoxikusnak.

Vizsgálataink során 99 már tartósan gyógyult, klinikánk hematológiai szakrendelője által gondozott leukaemiás, lymphomás és solid tumoros gyermek (fiú:lány = 56:43, 3–23 évesek, átlagéletkor 12,6év, túlélési idő: 2–17 év, átlag: 6,8 év) vesefunkciós ellenőrzését végeztük el. A glomerularis filtrációs rátát (GFR) cystatin C-vel, a proximalis tubulus funkciót a vizelet β -Nagase-aktivitásának és a mikroalbumin-ürítéssel, a distalis tubulus funkciót serum és vizelet osmolaritás meghatározással monitoroztuk. Továbbá vizsgáltuk a betegek angiotenzinkonvertáló enzim gén inserciós/deléciós (ACE I/D) polimorfizmusát, mert kíváncsiak voltunk, hogy befolyásolja-e a polimorfizmus a mellékhatások létrejöttét. A plasma antioxidáns aktivitását (AOA) marhaagy autooxidáci-

ós módszerrel határoztuk meg. A vesefunkciót 86, korban és nemben hasonló egészséges kontrollhoz hasonlítottuk.

A GFR a nephrectomia következtében 22%-kal csökkent a Wilms-tumoros betegeknél (18). Közülük jelenleg 1 beteg áll dialíziskezelés alatt. Emelkedett microalbuminuriát (átlag: 37,3 mg/l) és β -Nagase-aktivitást (átlag: 311%) a betegek 56%-ban találtunk. Jelentős különbség mutatkozott az egyes betegcsoportok között. A leukaemia/lymphoma túlélők esetében 37,5%-ban találtunk emelkedett β -Nagase- (311%) és 18% emelkedett mikroalbuminértéket (48,1%); a Wilms-tumoros betegek között 21%-ban találtunk emelkedett β -Nagase- (360%) és 5%-ban emelkedett mikroalbuminértéket (27 mg/l); míg az egyéb solid tumoros betegeknél 54%-ban találtunk emelkedett β -Nagase- (260%) és 25%-ban emelkedett mikroalbuminértékeket (25,8%). Ez utóbbi csoport kezelési protokolljai platinaszármazékokat is tartalmaztak, és nagyobb kumulatív dózisban kaptak egyéb vesekárosító citosztatikumokat. A distalis tubulus funkció csak enyhén volt károsodott a betegeknél. Az AOA kismértékben csökkent, de ez a csökkenés nem mutatott összefüggést a vesefunkciós paraméterekkel. Bár a septicus shockos epizódok gyakoribbak voltak a ACE D/D polimorfizmusú betegeknél, a polimorfizmus nem mutatott összefüggést a késői veseszövődmények kialakulásával.

Az angiotenzin konvertáz enzim (ACE) aktivitás és gén I/D polimorfizmus obes hypertoniás gyermekeiben

Berezki Cs., Papp F., Kovács J., Haszon I., Karg E., Endreffy E., Németh I., Turi S.

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

A hypertonia rizikófaktorai közé tartozik az obesitas. A vérnyomás szabályozásának egyik legfontosabb tényezője a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS). Vizsgálatainkban arra kerestünk választ, hogy serdülőkorú obes betegeknél szerepet játszik-e az ACE a hypertonia kialakulásában. Hypertoniás (H) (n=31), obes (O) (n=32) obes hypertoniás (OH) (n=28) betegeknél és egészséges kontrollcsoportban (K) (n=25) meghatároztuk a perifériás vér ACE-aktivitását (spektrofotometria) és az ACE gén I/D polimorfizmusát (PCR) (1. táblázat).

1. táblázat

	Obes	OH	H	Kontroll
Nappali systolés RR (Hgmm)	1195	1404*	1366*	1124
Nappali diastolés RR (Hgmm)	666	785*	756*	673
ACE-aktivitás (U/l)	116,6±32,5*	64,19±32,1*	99,34±4,7	87,13±1,5

*p < 0,05

Eredményeink szerint az ACE aktivitás jelentős mértékben függ a genotípustól, a legmagasabb értéket DD (135,2±45,2 U/l) a legalacsonyabbat az II (65,2±29,1) allélek esetén mértük. Az enzimaktivitás minden esetben, a normál tartományban volt. Az OH-csoportban szignifikánsan alacsonyabb aktivitást mértünk a H- és az obes csoportokhoz viszonyítva. Eredményeink alapján az a perifériás vér ACE-aktivitása nem játszik lényeges szerepet a hypertonia kialakulásában obes serdülőkben.

Nemi különbségek a renalis Na/K-ATPáz működésében ischaemia/reperfúziós károsodás során

Fekete A¹, Vannay Á¹, Vér Á², Vásárhelyi B¹, Müller V³, Reusz Gy¹, Tulassay T¹, Szabó AJ¹

¹I.sz.Gyermekklinika, MTA Kutatólabor, ²Orvosi Vegytan és Molekulárbiológiai Intézet, ³Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Irodalmi háttér. Előző vizsgálatainkban nemi különbséget mutattunk ki az állatok túlélésében renalis ischaemia/reperfúziós károsodást követően. A Na/K-ATPáz (NKA) központi szerepet játszik az ischaemiás folyamatok során. Jelen kísérletünkben patkánymodellben azt vizsgáltuk, hogy kimutatható-e nemi különbség a renalis Na/K-ATPáz mRNS és fehérje expressziójában, illetve az ionpumpa aktivitásában ischaemia/reperfúzió okozta akut veseelégtelenségben.

Módszerek. Jobb oldali nephrectomiát követően, a bal oldali arteria és vena renalist 55 percre lezörítettük hím és nőstény Wistar patkányok csoportjaiban (n=6/csoport). AZ állatok túlélését 7 napig követtük. A NKA alfa-1 alegységének mRNS és fehérje expresszióját, illetve az enzim aktivitását az ischaemiát követő 2, 16 és 24 órási időpontban határoztuk meg. A kontrollcsoportban sham operált, nem ischaemizált állatok szerepeltek.

Eredmények. A hím állatok 100%-a elpusztult, míg a nőstények 57,6% -a túlélte az ischaemiát követő 7 napos periódust.

Összefoglalás. Eredményeink (2. táblázat) azt mutatják, hogy nemi különbség van a NKA expressziójában és az enzimaktivitásában renalis ischaemia/reperfúziót követően. Ez a különbség fontos szerepet játszhat a hím és nőstény állatok vesejében mutató eltérő ischaemiás érzékenységekben.

A vizsgálat OTKA F 029782-F 029779, ETT 157-299/2000 támogatásból valósult meg.

Mesangiocapillaris glomerulonephritis tartós hypocomplementaemiával

Gombos Éva, Molnár Erika
Heim Pál Gyermekkórház Nephrológia

A mesangiocapillaris glomerulonephritis a felnőttkori glomerulopathiák 15%-át alkotja.

Három típusát különböztetik el, mely a vese szövettani vizsgálata, EM feldolgozás alapján lehetséges, a klinikai kép, a serum-C-3-szint, illetve C3 NEF-pozitivitás csak irányadó lehet.

Etiológia szerint 84% idiopathiás, a többi más betegséghez társulva szekunder elváltozás.

Prognózis igen kedvezőtlen: 50% -ban veseelégtelenséghez vezet.

Biztosan hatékony terápiáról nem számoltak be, cyclophosphamid, szteroid, thrombocytáaggregáció-gátló, ACE-gátló kezelést alkalmaztak.

Betegünk eddig nyolc éves kórlefolását ismertettük

L. Zs. Nyolc éves leány 1994. szeptemberében postinfectiosus glomerulonephritis diagnózissal került osztályunkra.

Diszkrét proteinuria, haematuria mellett jó vesefunkciókat, normális tensiót, igen alacsony serum-C-3-szintet regisztráltunk.

A fokozódó proteinuria, illetve a négy hónap után is igen alacsony serum-C-3 szint miatt 1994 decemberében vese tübiopsiát végeztünk: diffúz endocapillaris glomerulonephritis perzisztáló aktivitással, relatíve kis méretű immunkomplexek jelenlétével.

A betegség nyolcadik hónapjában C3 NEF-pozitivitást igazoltunk.

A fokozódó proteinuria miatt (6–10 g/die) jó vesefunkció mellett 1996-ban rebiopsia történt: diffúz mesangiocapillaris glomerulonephritis szekunder tubulointerstitialis elváltozásokkal: a glomerulusok 50%-ának sclerotizálódásával.

Ezután 3 alkalommal szteroid lökésterápiát alkalmaztunk, majd tartósan, éveken át alternáló prednizolon kezelést (2 naponta 40 mg/m²) kapott. Adjuváns terápiaként thrombocytáaggregáció-gátlót, majd ACE-gátlót adtunk.

A proteinuria első évben feleződött, majd tartósan 2–3 g/die körül mozgott. A serum-C3-szint 2000. februártól normalizálódott (5 és fél év után).

A szteroidterápiát 2000 novemberében, az ACE gátlót 2001. decemberében hagytuk el.

Jelenleg residualis proteinuria kb 1,0 g/die, jó vesefunkció, normális C-3-szint, normális tensio regisztrálható.

2. táblázat

	Hím				Nőstény			
	Kontroll	2 h	16 h	24 h	Kontroll	2 h	16 h	24 h
NKA α 1 mRNA	0,145±0,02	0,020± 0,001 ⁺	0,066±0,001 [*]	0,064±0,002 [*]	0,226±0,04	0,075±0,009 ⁺	0,156±0,009	0,137±0,009
NKA α 1-protein	21,7±2,6	27,45±2,2 [*]	15,02±2,1	13,58±2,9 [*]	26,88±5,03	40,75±5,9	20,12±3,8	28,66±5,2
NKA aktivitás	15955±2352	13841±3628 [*]	11278±1768	13718±2869	16582±3016	23401±2830	11755±2084	15940±2250

* p<0,05 vs nőstény, + p<0,05 vs kontroll

Tanulság, illetve kérdés esetünk kapcsán:

- Mikor és milyen agresszív terápiát érdemes alkalmazni?
- Gyógyulnak tekinthető-e a beteg?
- A kedvező eredmény spontán remisszió vagy a terápiának köszönhető?
- Rebiopsia szükséges-e?
- További gondozás meddig javasolt?

Renalis hyperparathyreosis – parathyroidectomia

Györke Zsuzsa, Hock András, Gersei Emma, Sulyok Endre
Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkorház, Pécs

A szerzők egy jelenleg 12 éves, infantilis típusú polycystás vesebetegség miatt krónikus uraemiás és CAPD-kezelésben részesülő beteg kórtörténetét ismertetik.

Jelentős növekedés és fejlődésbeni elmaradás, sápadtság, elődomborodó has és gyakori húgyúti infekciók háttérében a gyermeknél 1,5 éves korában diagnosztizálták alapbetegségét. A polycystás vesebetegséget eddigi leletei, ultrahangvizsgálat és májbiopsia alapján májfibrosis nem kíséri.

A gyermek 1994 óta áll nephrológiai gondozás alatt, 1997-től észlelték progrediáló vesefunkció romlását.

1997-ben se-kreatinin: 106 mmol/l, Ca^{2+} : 1,14 mmol/l, P: 1,6 mmol/l és iPTH: 16,1 pmol/l értékek mellett vezették be rendszeres foszfátkötő, bikarbonát és aktív D-vitamin adását. A kezelés ellenére 1999 közepétől tartósan hyperphosphataemiát és iPTH-emelkedést észleltek, a hossznövekedés jelentős elmaradás mellett csontfájdalmak, majd spontán csuklótörés, fél év múlva kétoldali femurfej-epiphyseolysis jelentkezett, mely műtétet tett szükségessé. A csontelváltozásokat valószínűleg súlyosbította az is, hogy a gyermek 1999 februárjától 2000 májusáig növekedési hormon terápiaiban részesült.

A 2000 novemberében bevezetett CAPD-kezelés mellett is mindvégig normocalcaemiás volt. Hyperphosphataemiája (3 mmol/l feletti) és parathormonszint emelkedése állandósult (149,7 pmol/l), és sem nagyobb dózisú, sem alternáló Rocaltrol és foszfátkötő adásával nem volt suppressálható. Ezek a leletek az időközben kialakult erythropoetin-refrakter anaemiával együtt arra utaltak, hogy a gyermek tartósan fennálló renalis hyperparathyreosisa autonómmá vált.

Ultrahangvizsgálat morfológiailag jelentősen megnagyobbodott mellékpajzsmirigyeket mutatott (13 x 8,5 x 8,5 mm, illetve 14 x 11 x 8 mm.)

A parathyroidectomia szövödménymentesen megtörtént, műtét után az iPTH-szint 24 h múlva volt a legalacsonyabb, 9,2 pmol/l, majd 20–25 pmol/l körüli értéken stabilizálódott. A szövettani vizsgálat az egyik parathyreoidea adenomatosus elváltozását, a többi hyperplasiáját igazolta.

Megfigyelésünk felhívja a figyelmet a renalis hyperparathyreosis korai terápiájának szükségességére, hogy a súlyos mozgásszervi szövödményeket megelőzhessük.

Cryptococcosis előfordulása immunsupprimált vesebetegekben

Haszon I., Hajdú E., Berecki Cs., Papp F., Túri S.
SZTE Gyermekkorház, SZTE Mikrobiológiai Intézet, Szeged

A szerzők két immunsupprimált vesebeteg esetének bemutatása kapcsán elemzik a cryptococcosis előfordulását, tünettanát, diagnosztikáját és kezelését.

Klinikánkon egy 14 éves, szteroidrezisztens nephrosis-syndromában és egy 16 éves, focalis segmentalis glomerulosclerosisban szenvedő, immunsuppressív kezelésben részesülő betegnél észleltünk *Cryptococcus neoformans* fertőzést. Az elsődleges tünetek (változó fokú tudatzavar, szédülés, fejfájás, hányinger) mindkét esetben neuroinfekcióra utaltak. A diagnózist a liquor *Cryptococcus neoformans* antigén pozitívítása biztosította. Egyik betegnél a KIR érintettsége mellett vese-, tüdő- és bőrmanifesztáció is jelentkezett, mely vizelet- és serum-antigén-pozitivitással járt.

A kombinált antimycoticus kezelés (flucytosin, amphotericin B, fluconazol) mellett második betegünk tünetmentessé vált, majd ismételt relapsusok jelentkeztek a vizelet tartós antigén-pozitivitásával. Első betegünk további sorsát nem ismerjük.

A szerzők felhívják a figyelmet, hogy immunsupprimált betegek neurológiai tünetei esetén, negatív liquor bakteriológiai lelet mellett gondolni kell atípusos kórokozók, így *Cryptococcus neoformans* megjelenésére is.

Cardiovascularis szövödmények gyermekkorai veseelégtelenségben

Horváth Zs., Tory K., Sallay P., Reusz Gy.
SE I.sz. Gyermekkorház, Budapest

A krónikus veseelégtelenség patofiziológiájának egyre jobb megismerése társulva a dialízis technikai feltételeinek fejlődésével jelentősen javította a végállapotú és a krónikus veseelégtelenségben szenvedők prognózisát, illetve túlélését.

A technikai fejlődés és a sikeres kezelés ellenére a különböző extrarenalis szövödmények szignifikáns morbiditást és mortalitást okoznak.

A leggyakoribb szövödmények a cardiovascularis megbetegedések. A nemzetközi regiszterek adatai szerint a szív- és keringési rendszer megbetegedései egyedül 40%-ban tehetőek felüléssé a halálozásban.

A cardiovascularis rizikó faktorok krónikus veseelégtelenségben: hypertonia, anaemia, dyslipidaemia, hyperhomocystinaemia, dohányzás, indukált akut fázis válaszok, diabetes mellitus és inzulinrezisztencia, strukturális szívhibák.

A relatív rizikó legmagasabb a fiatal életkorban, ami az életkor előrehaladásával csökken.

Ez azt sugallja, hogy a cardiovascularis elváltozás igen korán kifejlődik.

Cardiovascularis megbetegedések formái krónikus veseelégtelenségben: felgyorsult atherosclerosis, arteriás elzáró-

dás, angina pectoris, balkamra-hypertrophia, uraemiás cardiomyopathia, ultrastrukturális szívelváltozások.

Nemcsak az okok és a pathophysiologia megismerésében volt jelentős a haladás az elmúlt évtizedben, hanem a diagnózis és a kezelés is rohamosan fejlődik.

A diagnosztikus eljárásokról, a terápiában elért eredményekről számoltunk be részben saját tapasztalatok alapján.

Vesicoureteralis reflux (Gondozás során szerzett tapasztalatok)

Károly Éva

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, Gyermekosztály,
Szolnok

Bevezetés. A JNK Szolnok Megyei Kórház Gyermekosztályának gyermeknephrologiai szakrendelésén 2001-ben gondozott vesicoureteralis refluxos (VUR) gyermeknél szerzett tapasztalatokat ismerteti a szerző.

Módszer. Az 53 beteg adatainak feldolgozásakor a következő szempontok figyelembevételét történt: nem (64% lány, 36% fiú) a diagnózis felállításának időpontja (49%: 1 év alatt, 9%: 5 év felett a VUR lokalizációja (49%: kétoldali, 28%: jobb oldali, 23%: bal oldali), a reflux fokozata. A magas fokozatú (IV–V. fokú) VUR-ok előfordulása 30%-os (24 ureter), míg alacsony fokozatú (I–III. fokú) volt a refluxok 70%-a (55 ureter). Az enyhébb VUR-oknál 69%-ban (38 ureter) konzervatív (folyamatos prophylaxis) kezelés történt, míg súlyosabb refluxoknál 87,5%-ban sebészi megoldással [37,5%-ban antireflux műtéttel, 29%-ban sajnos csonkoló műtéttel (nephrectomia, heminephrectomia), 21%-ban pedig endoscopos (STING, SMING) beavatkozással] szűnt meg a VUR.

- Feltűnő volt a társult húgyúti anomáliák magas arányszáma (53 betegből 12-nél).
- DMSA statikus veseizotop vizsgálat 64%-ban veseparenchyma-laesiót igazolt. Magas fokú refluxnál háromszor gyakoribb volt a vesehegek előfordulása, mint alacsony foknál. Ugyanakkor a lezajlott húgyúti fertőzések (UTI) szerint osztályozva a betegeket: a 4 vagy annál több UTI esetén alig van negatív DMSA-scan (17%-ban), még UTI nélkül is jelentős százalékban lehet parenchymalaesiót látni (37%).
- A sebészileg megoldott VUR után a beavatkozás utáni UTI 12%-os gyakoriságú volt.

Konklúzió. A VUR minél korábbi felismeréssel és kezeléssel a reflux nephropathia, a vesehegek megelőzése remélhető. A reflux gyógyulását követően gyakori reinfectiók pedig a gondozás, követés fontosságát mutatják.

Veseérintettség Williams-syndromában

Kiss Éva, Barabás Annamária, Muntean Jolán,
Maracine Mirela

2. sz. Gyermekklinika, Marosvásárhely

Bevezetés. A Williams-syndroma ritka (1/20 000 élve születésre), többszervi fejlődési rendellenesség, amit a 7 q. 11.23 chromosoma aleggységben elhelyezkedő elasztin allél deléciója okoz. Legtöbbször sporadikus, de autoszomális domináns öröklődésmentet is leírtak.

1961-ben írták le először önálló syndromaként, 3 fő diagnosztikai kritériummal:

- szív- és/vagy nagyér-malformatio,
- pszichomotoros, mentális retardatio,
- jellegzetes craniofacialis dysmorphysmus (manó- vagy ko-bold arc).

A syndroma felfedezése óta a klinikuma egyre bővül (jelenleg többszervi fejlődési rendellenesség: növekedés, fejlődés elmaradás, csont-, szem-, hallás-, vese- és hólyagérintettség, stb. is szerepel a tünetek között).

Esetismertetés. Jelenleg 9 éves kislány Williams-syndromáját 3 éves korában diagnosztizálták kardiológiai és neurológiai szakosztályon. Kórelőzményeiből kitűnik, hogy 37 éves anyja második terhességéből, időre született, 2400 g-os, asphyxias újszülött volt, nehezen táplálható, rosszul fejlődött, palatoschisis miatt 1–3 éves kor között részben sikeresen műtötték, atrialis septum defectusát, neurológiai retardaltságát a Williams-syndroma diagnosztizálásakor állapították meg. Egyszer jeleztek húgyúti fertőzést a kórelőzményben. Osztályunkra 2 évvel ezelőtt került, akkor derült ki vesebetegsége.

Jelenlegi statusa: Williams-syndromás külleme és jellegzetes viselkedése, testmagassága a 3-as percentilis alatt van, sápadt, vérnyomása magas, 9 évesen első osztályos, nehezen tanul, nehezen érthető a beszéde.

Laboratóriumi eltérések húgyúti fertőzést, emelkedett urea- és kreatininértéket, csökkent creatininclearance-t és vashiányos anaemiát mutattak.

Képpalkotó eljárásokkal kétoldali IV–V. fokú vesicoureteralis reflux, illetve reflux nephropathiára utaló hegesedést igazoltunk.

Jelenleg konzervatív kezelésben részesül (diétás sómegszorítás, magas vérnyomás, húgyúti fertőzés, anaemia kezelése), a VUR sebészi tiltása mérlegelés tárgyát képezi.

Konklúzió. Williams-syndroma és

1. palatoschisis előfordulása, illetve
2. vesicoureteralis reflux (jelen esetben reflux nephropathia szakában) lehet az alapbetegség része, illetve véletlen társulás.
3. A hypertonia lehet a Williams-syndroma tünete vagy a reflux nephropathiához tartozik.
4. Jelen esetben a prognózist meghatározó szervi érintettség a vese- és nem a szív- és/vagy a nagyér-rendellenesség.

Itt a kő, hol a kő ???

Lázár Judit, Komáromi Margit, Békefi Dezső

Komárom-Esztergom Megyei Önkormányzat Szent Borbála Kórháza
Gyermekegészségügyi Egység

Az előadásban a szerzők egy négyéves fiú esetét ismertetik, akinek anamnéziséből kiemelendők omphalokele miatti többszörös műtétei és egy éve lezajlott húgyúti fertőzése.

Ultrahangvizsgálattal veséi nehezen vizualizálhatók atípusos helyzetük miatt.

Aktuális felvételére makroszkópos haematuria miatt került sor. Az elvégzett vizsgálatok, illetve a klinikum alapján a húgyúti fertőző diagnózisa mellett urolithiasis gyanúja merült fel, melyet ismételt vizsgálatok során sem sikerült igazolni, de pár nap elteltével egy egyszerű beavatkozás után a feltételezett kő a külső urehránylásban megjelent, már „kézzel foghatóvá” vált, azt a vizsgáló orvos távolította el.

A szerzők az esetet a gyermekkori, juxtavesiacaisan elhelyezkedő kövek kimutatásának nehézsége, illetve megoldás szokatlansága miatt tartják ismertetésre érdemesnek.

Membranoproliferatív glomerulonephritis ritka szövődménye

Dr. Lőrinczy Katalin, Dr. Györke Zsuzsa, Dr. Andics Miklós, Dr. Degrell Péter, Dr. Nagy Judit, Dr. Sulyok Endre

Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkorház, Pécs
Vas megyei Kórház Gyermekgyógyászati Osztály, Szombathely,
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Nephrológia Centrum, Pécs

A 13 éves leány betegsége 2001. augusztusban kezdődött acut nephritiszes tünetegyüttessel. Jelentős proteinuria, 1 hétig tartó macrohaematuria és lázas állapot voltak a bevezető tünetek, de oedemája, nitrogénretentiója és vérnyomásemelkedése nem volt. A tünetek átmeneti stagnálása után néhány hét múlva súlyos oedemával, ascitisszel, pericardialis folyadékkal, hypoproteinaemiával, hypocomplementaemiával és mérsékelt tensioemelkedéssel került ismét kórházba. A nephroticus klinikai kép, napi fehérjeürítés: 4,4–6,5 g/die, összfehérje: 32 g/l, albumin: 21 g/l, koleszterin: 10,6 mmol/l, szteroidrezisztensnek bizonyult, ezért egy hónapos szteroidkezelést követően vesebiopsia történt. A hypocomplementaemián kívül egyéb immunszerológiai vizsgálatok negatívak. A súlyos hypoproteinaemia miatt ismételt albumin infúziók adására szorult.

A vesebiopsiás minta szövettani feldolgozása membrano-proliferatív (mesangiocapillaris) glomerulonephritis 2. típusának (dense deposit disease) megfelelő képet mutatott, súlyos glomerularis károsodással. Már a beteg felvétele utáni 5. napon észleltük, hogy a has jobb alsó és középső kvadránsában a bőr elvékonyodott, kissé behúzódtott és rajta lassú cseppekben tiszta folyadékcsorgás volt észlelhető, amely spontán fistulának tűnt. A folyamat előrehaladtával az elváltozás kiterjedése nőtt, a hasfal zsírrétege eltűnt, hasa distendálttá vált, izomzata elvékonyodott. Az elváltozást a 2. típusú MPGN-hez társuló parciális lipodystrophiának tartottuk, mely az irodalmi adatok alapján a dense deposit disease ritka szövődménye, és a

serumban található C3-nephritis faktor hatásának (C₃NeF) következménye, amely a C3-konvertáz enzim inaktivációja révén alternatív úton történő komplementaktivációhoz vezet. A C3 nephritis faktor hatására fokozódik az adipocyták anyagcseréje, nő a zsírszövet catabolicus aktivitása, és a lokális komplementaktiváció a zsírsejtek destructióját eredményezi.

Irodalmi adatok szerint a betegség igen rossz prognózisú, az esetek 50%-ában néhány éven belül terminalis veseelégtelenség alakul ki. Az eddigi lefolyás alapján esetünk is terápiarezisztensnek bizonyult, sem szteroidra, sem cyclophosphamid terápiára nem reagál.

Schönlein–Henoch-nephritis eseteink

Losonczy K, Csáki A, Bajusz I, Tóth V, Deák M¹,
Lombay B¹, Szabó L.

Borsod A.Z. Megyei Kórház GYEK,
II. Gyermekosztály, Radiológia¹, Miskolc

Betegek: 7 év alatt 20 gyermeket ápoltunk Schönlein–Henoch-syndroma miatt. A 10 leány és 10 fiú átlagéletkora 7 év volt.

Eredmény: 10-nek veseérintettség tünetei jelentkeztek. Az induló tünetek mértéke szerint három csoportba soroltuk betegeinket. Súlyos volt a látóterenként több mint 100 vvt és 100 mg% fölötti proteinuria, közepes volt a 20–100 vvt és 50–100 mg% közötti fehérjeürítés, s enyhe a kevesebb mint 20 vvt és 20–50 mg% fehérjeürítés. 5 esetben mind a haematuria, mind a proteinuria súlyos volt. 3 esetben a haematuria, 1 esetben a proteinuria volt súlyos. A többi esetben közepes mértékű volt, mind a haematuria, mind a proteinuria. Vesebiopsiát 4 esetben végeztünk. A veseérintettség az idősebb életkorban önállóan, míg fiatalabb korban gastrointestinalis tünetekkel jelentkezett. 3 gyermeket kezeltünk Immuránnal, Heparinnal és mind a tízet thrombocytá aggregatio gátlóval. A 9 gastrointestinalis tünetet mutató beteg közül 6-an kaptak szteroidot. A nyomonkövetési idő 6 hónap és 5 év közötti.

Összefoglalva: a Schönlein–Henoch-syndroma egy jóindulatú betegség. Gastrointestinalis tünetek esetén indokolt a szteroid adása. Az életkorral növekszik a veseérintettség kockázata és súlyossága. Bizonytalan „bőrkiütés” nagyon fontos anamnesztikus jel vesebetegségek korának tisztázása során.

Húgyúti obstrukcióval társult patkóvese

Martyn Mária, Harmath Ágnes, Verebély Tibor

Budai Gyermekkorház és SOTE I.sz.Gyermekklinika

Szerzők esetismertetés kapcsán hívják fel a figyelmet az időszakos hányinger, hányás hátterében többször is meghúzódo húgyuti obstrukció lehetőségére.

Az ismertetett eset érdekessége, az egyidejűleg észlelt patkóvese, melynél az irodalmi adatok szerint társuló aberráns érlelűtás gyakran tapasztalható.

Az esetben szereplő 8 éves leány is recidív hányások miatt került észlelésre. UH és izotópvizsgálatok súlyos fokú húgyúti obstrukciót igazoltak, egyidejű patkóvese fennállása mellett.

Opus kapcsán uretert obstruáló aberráns érre derült fény. Műtétet követően mindkét vese megtartható volt, a gyermek jelenleg panaszmentes.

Az eset kapcsán és ambuláns gyakorlatuk alapján a szerzők hangsúlyozzák a recidív, egyéb etiológiával nem magyarázható hányások nephrologiai kivizsgálásának fontosságát.

Csecsemőkori renalis hypertonia esete (Middle aortic syndroma)

Meichelbeck K., Korponay Sz.I., Lőrincz M., Dzsini Cs.*,
Balázs Gy.

Heim Pál Gyermekkorház,
SE Országos Szív- és Érklínika*, Budapest

A hét hónapos fiú csecsemőt súlyfejlődésének megtorpanása miatt gasztroenterológiai kivizsgálásra vettük fel. A kielégítő általános állapotú csecsemő laborleletei a vesefunkció károsodására utaltak (hyponatraemia, hypochloraemia, hyp-osmosis, proteinuria, renalis glucosuria), ugyanakkor extrém magas vérnyomása, a felső és alsó végtagok között mért nyomásgradiens a coarctatio aortae diagnózisát vetette fel. (Felső végtag: 260 Hgmm Flush, alsó végtag: 120 Hgmm Flush).

További vizsgálatok. Kardiológia: az aortaív coarctatióját kizárta. Hasi UH, color doppler, CT-angio: az aorta tűszúrásnyira szűkült szakaszát igazolták az arteria renalisok magasságában. Mindezt a jobb vese kifejezett, a bal vese mérsékelt károsodása kísérte.

Terápia: műtéti megoldás, pre -és posztoperatív gyógyszeres kiegészítéssel.

Sebészeti megoldást az arteria hepatica communis, illetve az arteria mesenterica superiorral történő anastomosisok jelentettek.

A posztoperatív állapot kezelése korábbiaknál jóval nehezebb feladatot jelentett. A tensio ingadozása, a folyadék-, elektrolit-, sav-bázis eltérések mellett átmeneti azotaemia jelentkezett.

Kalciumcsatorna-blokkoló, thrombocytáaggregáció gátló terápia és elektrolitpótlás mellett állapota a posztoperatív 2–3. héten stabilizálódott.

Jelenleg egy éves, somatomentárisan jól fejlődik, tensiója terápia nélkül a korának megfelelő 90 pc érték, Vizelete negatív, mérsékelt polyuria mellett se-kreatinin normális.

Esetünket két ok miatt tartjuk közlésre érdemesnek.

1. A middle aortic syndroma ritka, ismeretlen etiológiájú betegség. A distalis thoracalis aorta szűkülete mellett a

visceralis artériák, köztük az arteria renalis is érintett. Gyakran társul Williams-syndromával.

2. Ebben a korban extrém magas tensiók mellett sem látszik szemfenéki eltérés, nem kísérte esetünkben sem encephalopathia.

A korai diagnózis a gyermek további életminőségét jelentősen befolyásolja.

Esetünkben ez mindkét vese megmentését és a hypertonia szövödményeinek kiküszöbölését jelentette. Mérjük meg a csecsemők vérnyomását is!

Thrombocytáaggregáció, vérviszkózitás és serumlipidek alakulása hypertoniás és obes serdülőkben

Papp F., Bereczki Cs., Haszon I., Karg E., Németh I.,
Kovács J., Túri S.

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

A szerzők a thrombocytáaggregáció, vérviszkózitás és serumlipidek alakulását vizsgálták 15 essentialis hypertoniás (EHT), 15 obes és 17 obes hypertoniás serdülőben (OHT). A vérnyomást 24 órás vérnyomás-monitorizálással, a thrombocytáaggregációt lézer-reoaggregométerrel, a teljes vér és plasmaviszkózitást viszkóziméterrel határozták meg. A lipidek közül a koleszterin, triglicerid (TG), HDL- és LDL-koleszterin serumszintjét mérték.

A hypertoniás csoportokban (EHT és OHT) a nappali systolés és diastolés vérnyomás átlagok szignifikánsan emelkedtek a kontrollokhoz és a normotensív obes betegekhez viszonyítva. A thrombocytáaggregáció a vizsgált betegcsoportok mindegyikében szignifikánsan emelkedett a kontrollokhoz képest (3. táblázat, * $p < 0,05$ vs. kontrollcsoport, # $p < 0,05$ vs. obes csoport).

Emelkedett teljesvér-viszkózitást és serumkoleszterinszintet találtunk OHT-ban a kontrollcsoportéhoz képest (3,06±0,26 vs. 2,82±0,32 mPAs és 4,37±0,58 vs. 3,87±0,43 mmol/l, $p < 0,05$).

Fokozott aggregációs készséget figyelhetünk meg a hypertoniás és az obes betegekben egyaránt, amely a legkifejezettebb obes hypertoniásokban. Az emelkedett thrombocytáaktivitás fokozott kockázati tényező lehet a cardiovascularis szövödmények kialakulása szempontjából obes betegekben

3. táblázat

	EHT (n=15)	Obesitas (n=15)	OHT (n=17)	Kontroll (n=20)
Nappali systolés átlag SD (Hgmm)	136,9±6,5*#	119,3±5,0	141,6±9,7*#	111,2±6,2
Nappali diastolés átlag SD (Hgmm)	76,9±9,4*#	65,6±4,7	81,8±11,4*#	66,3±5,6
Thrombocytáaggregáció SD (AU)	26671±5608*	22667±6540*	29886±1940*#	15624±3359

A hazai szervátültetési aktivitás és a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika eredményei

Veseátültetés (felnőtt és gyermek) és májátültetés

Perner Ferenc

Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinika, Budapest

Szerző az összefoglaló áttekintés bevezetőjében ismerteti a hazai szervátültetés rövid történetét. Kitér a donoraktivitás alakulására az elmúlt 28 évben, az új törvény hatására a donor-szám alakulásában.

Ezt követően részletezi a veseátültetési aktivitást a hazai centrumok szerint. Ismerteti a hazai szervátültetés szervezését, az allokációs rendszert. Összehasonlítja a felnőtt és gyermek betegek demográfiai adatait.

Ismertetésre kerül a műtéti technika, valamint a felnőtt és gyermek átültetések eredményei a szövődmények alakulása és a túlélés.

Végül a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikáján végzett májátültetések adatait tekinti át, kitérve a kivizsgálás, a várólista, a sebészeti technika, az eredmények és szövődmények néhány jellemző kérdésére.

Végül áttekinti a hazai szervátültetés terveit és a lehetséges jövőképet.

A congenitalis nephrosis-syndromák kutatása kapcsán levonható tanulságok

Reusz György

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekklinika, Budapest

A nephrosis-syndromában kialakuló proteinuria mechanizmusának magyarázata az évtizedes intenzív kutatások ellenére még várat magára. A glomerularis basalis membrán töltésének megváltozása, illetve a töltésfüggő szelektivitásváltozás felfedezése az 1980-as években úgy tűnt, kellőképpen magyarázza a kórélettani folyamatokat. A podocytnak a proteinuria kialakulásában játszott szerepét e magyarázat kapcsán másodlagosnak tekintették. A molekuláris genetika fejlődésével azonban a podocytá-basalis membrán funkcionális egysége felépítésének egyre több részletét ismerjük meg. Az itt kialakuló kóros mutációk e funkcionális egység felépítésének integritását biztosító fehérjéket érintik, és szoros kapcsolat igazolható a strukturális károsodás és a proteinuria kialakulása között. Valószínűsíthető, hogy e bonyolult rendszer egyes összetevőinek szerzett károsodása szerepet játszik a nem congenitalis nephrosisokban kialakuló proteinuria létrejöttében. Az alábbiakban néhány eddig megismert mutációt ismertetünk.

Az első életévben a nephrosis ritka. A betegség lehet örökletes [a,b,c,d] és szerzett [e].

Leggyakoribb formái:

- a: congenitalis finn típusú (CNF);
- b: congenitalis, nem finn típusú (CNS-NF);
- c: ismeretlen okú diffúz mesangialis sclerosis (DMS);
- d: Drash-syndroma: DMS, Wilms tumor, és genitális abnormalitások társulása;
- e: congenitalis infectio (syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovírus). Hat hónapos kor felett fokozatosan nő a MCNS és az FSGS előfordulási aránya.

A congenitalis nephrosis-syndromák kialakulásában szerepet játszó mutációk közül a legjobban ismertek:

A Finn típusú nephrosisban: NPHS1 gén mutáció a 19q13.1 régióban a nephrin-fehérje károsodásához vezet. A mutációk 65%-a az ún. Fin-maj mutáció: 2 bp deléció a 2-es exonban, 8%-a az ún. Fin-min: nonsens mutáció a 26-os exonban. A betegek 16% heterozigóta: a fenti mutációk egyikét hordozza + további egy, még nem identifikált mutációt. A nem finn típusú nephrosisok egy részében is a 19q13 régió mutációit írták le.

A familiaris FSGS autosomalis recesszív formáját az NPHS2 gén mutációja jellemzi a 1q25-q31 locuson. A génproduktum a podocin, mely feltételezhetően a podocytnak ható mechanotransduktívban játszik szerepet.

Az autosomalis domináns formában az ACTN4 gén mutációját írták le (a 19q13.1 régióban). A génproduktum, az alfa-actinin 4 a podocyták struktúrájának biztosításában szerepet játszó aktin filamentumok kereszt kötőselei létrejöttében játszik szerepet.

Felteszik továbbá, hogy az Alport-syndromában kialakuló másodlagos podocytaelterések háttérében a rossz minőségű kollagén és a podocytnak lehorgonyzó struktúrák (integrinek) közötti kapcsolat zavara állhat.

Összefoglalva: a podocytá basalis membrán funkcionális egység számos ponton sérülhet. A congenitalis és familiaris nephrosisok egy részében a károsodás genetikai és strukturális szubsztrátuma ismert, illetve sejthető. E felismerések segíthetik az egyéb prteinuriával járó állapotok mechanizmusának tisztázását

A munka a Tét D 11/2001, OTKA T-031986 és ETT 299/2000 támogatásával készült.

Diszfunkcionális vizelés

Sándor György, Juhász Zsolt

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar Gyermekklinika

A diszfunkcionális vizelés (DV) fogalma a hólyagürülés nem neurogen eredetű zavarát takarja. Fő tünete a vizeletelcsepegés, az incontinentia. Előfordulási gyakorisága jelentős, leányokban gyakrabban fordul elő, típusosan 3–7 éves életkor között. Gyakori a vesicoureteralis reflux (VUR) és visszatérő húgyúti infekciók társulása. Klinikai megjelenésében elkülönítünk három tünetegyüttest, azonban a gyakorlatban ennyire élesen ezek nem választhatók el egymástól.

Az *urge-incontinentia* tünetei: gyakori vizeletürítés, egyszerű kis mennyiség, kis hólyagkapacitás, heves, sürgető vizelési késztetések, vizeletelcsepegés.

A *detrusor-sphincter* dyssinergia jellemzője a közel normális vizelési frekvencia, azonban a hólyag teljes kiürítésének képtelensége, jelentős residuum a hólyagban vizelés után. Húgyúti fertőzések gyakoriak, a fokozott medencefenék tónus miatt szinte mindig előfordul székrekedés is.

A *lusta hólyag* (*lazy bladder*) jellemzője a kifejezetten ritka (napi 2–3) vizeletürítés, nagy hólyagkapacitás. Gyakori, hogy csak manuális segítséggel, a hólyagra gyakorolt nyomással tudja a gyermek a hólyagját kiüríteni, az atóniás detrusor izomzat helyett a hasprésrel történő vizelés jellemzi. Típusos a megszakított vizeletürítés („staccato-flow”).

A *DV diagnózisában* alapvető a vizelési szokások pontos felmérése, ennek eszközei a megfigyelés (vizelési profil), kérdőívek (jellegzetes tünetek, szobatisztaság kialakulása) és az eszközös vizsgálatok. Az ultrahang alkalmas a húgyutak szokványos felmérésén kívül a vizelés utáni residuum és a hólyagfal vastagság mérésére. Az uromanometria (flowmetria, cystometria, medencefenékizomzat-EMG) indokolt minden olyan esetben, ahol incontinentia igazolható. A video-urodynamia ötvözi a manometria és a képkötő vizsgálatok (cystography) lehetőségeit.

A *DV kezelésében* alapvető fontosságú a vizelési tréning (a helyes vizeletürítési „technika” elsajátítása), de a tüneti kontroll érdekében gyógyszeres kezelés, elsősorban antikolinerg (oxybutinin, tolterodine) medikáció is szükséges lehet. Társuló problémák (vizeletfertőzés, VUR) célzott kezelést igényelnek. A szövődmények megelőzése érdekében alapvető fontosságú a DV korai felismerése és kezelése.

New Aspects of Markers of Bone Metabolism

Heinrich Schmidt-Gayk, Lydia Traber, Florian Huber,
Angela Esser, Ingrid Zahn, Heinz-Jürgen Roth,
Helmut Reichel¹

Laboratory Group Dr. Limbach and Colleagues, Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg, and University of Heidelberg, Germany

¹Nephrological Center, Villingen-Schwenningen, and University of Heidelberg, Germany

Introduction. Bone resorption markers such as collagen type I cross-links (CTX, NTX) and the osteoclastic enzyme Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b (TRAP 5b) are measurable in EDTA plasma (CTX, NTX) or serum (TRAP 5b). In addition, bone resorption markers such as pyridinoline, deoxypyridinoline and collagen type I cross-links (CTX, NTX) are excreted in the urine and can be measured by HPLC (pyridinoline, deoxypyridinoline) or ELISA (CTX, NTX, pyridinoline, deoxypyridinoline) or electrochemiluminescence (CTX, „β-CrossLaps”). HPLC with acid hydrolysis detects total pyridinoline and total deoxypyridinoline, whereas HPLC without acid hydrolysis detects free pyridinoline and free deoxypyridinoline. The ELISA for pyridinoline or deoxypyridinoline also detects the free substance. According to the literature, the optimal time of sample collection (first morning void, second morning void, 24 hours collection) is still a point of discussion. In addition to that, the

differences between the tests in the detection of increased bone resorption after the menopause are poorly known.

In this work we tried to find the optimal time of sample collection. Another task was to compare the tests as to their ability in detecting increased bone resorption after the menopause. Furthermore, in patients on hemodialysis markers of bone resorption were compared with markers of bone formation (bone alkaline phosphatase and osteocalcin).

Materials and Methods. We measured total pyridinoline (tPYD), total deoxypyridinoline (tDPD), free pyridinoline (fPYD), free deoxypyridinoline (fDPD), peptide bound deoxypyridinoline (pDPD), CTX and NTX in the urine of 41 premenopausal and 41 postmenopausal females (apparently healthy, without hormone substitution). The samples were collected at the following times of the day: 7.00 (first morning void), -10.00, -13.00, -17.00, -22.00 and the 24 hours collection.

Pyridinoline and deoxypyridinoline were measured by HPLC with and without acid hydrolysis. To measure CTX we used the ELISA CrossLaps™ by Osteometer BioTech, Herlev, Denmark, and recently in another series the Elecsys (automated) „β-CrossLaps” assay. To measure NTX we employed the ELISA Osteomark® by Ostex, Seattle, Washington, USA. The samples for serum or EDTA plasma were collected in fasting females in the morning between 08.00 and 08.30. As markers of bone formation the bone alkaline phosphatase (BAP, „Ostase”, Beckman Coulter, Krefeld, Germany, automated analyzer „Access”), and osteocalcin (automated analyzer Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) were measured. Intact PTH was determined on the Elecsys (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)

Results, urinary markers of bone resorption. All markers showed the same diurnal rhythm with high values measured in the morning hours and a decrease towards the afternoon hours, followed by an increase over night. Premenopausal as well as postmenopausal females seem to follow this scheme.

To find the marker that best detects increased bone resorption after the menopause we drew the 90th percentile of the premenopausal females in the graphs of the postmenopausal females as a dotted line. In the 7.00 (7 a.m.) sample of tDPD the 90th percentile of the premenopausal females corresponds with the median of the postmenopausal females. In a comparison of the urinary markers, tDPD in the 7.00 (7 a.m.) sample best detected increased bone resorption in postmenopausal females, followed by pDPD, tPYD and the collagen type I telopeptides. The free cross-links were less sensitive.

To summarize, regarding the urinary markers we found the first morning void to be the best sample to be used to detect increased bone resorption after the menopause; especially in tDPD. Another advantage for the HPLC are the higher concentrations in the first morning void which show in larger peaks in the chromatograms.

Serum or EDTA plasma markers. β-CrossLaps in serum or EDTA plasma gave similar results. (In EDTA plasma a better stability has been observed). Plasma β-CrossLaps and urinary tDPD (first morning void) were highly correlated in pre- and postmenopausal females ($r = 0.6$, $p < 0.001$). Plasma β-CrossLaps was elevated in about 40% of postmenopausal females without hormone replacement therapy (HRT) and

normalized to premenopausal levels in all women on HRT. In these groups, plasma β -CrossLaps was superior to TRAP 5b.

Patients on hemodialysis. In addition, bone metabolism was studied in 141 pre- and postmenopausal female patients on hemodialysis. In these, only serum or plasma markers are measurable. In patients on hemodialysis, TRAP 5b (ELISA, „BoneTrap”, Medac 22880 Wedel, Germany) correlated better ($r = 0.565$) than BAP ($r = 0.513$) with intact PTH. The correlation of intact PTH with osteocalcin was $r = 0.535$. In some cases with low serum estradiol (< 10 pg/ml), TRAP 5b increased more than BAP pointing to uncoupling of bone resorption and formation.

Acknowledgement. The careful help of Mrs. Nicole Leutz and Mrs. Karin Jurkuhn in performing the analyses is gratefully acknowledged.

Enuresis nocturna napjainkban

Szabó László

Borsod A.Z. Megyei Kórház, GYEK, Miskolc

Az elmúlt 4000 évben sokat változott az enuresis nocturna diagnosztikája. Az éjszakai fokozott vizeletkiválasztás hátterében 50 év után kiderült az antidiureticus hormon napszaki ingadozásának zavara. Az Adiuretin-kezelés gyors és jó hatású, bár néhány esetben a várt jó hatás elmarad, náluk a vizelet aquaporin-2 fokozott kiválasztását mutatták ki. A nappali incontinenciával kombinálódó enuresis nocturnában, a hólyag nyálkahártya érintettségével arányos a vizelet GAG-ürítése. Anticholinerg gyógyszer ezekben az esetekben jó hatású, de néhány esetben nem érhető el a várt hatás. Ezeknél a gyermekeknél a szívfrekvencia-variabilitás módszerével vizsgálva az autonóm idegrendszer zavarát, a sympathicus idegrendszer hiperaktivitását lehet kimutatni, ami a hatástalan anticholinerg kezelést magyarázhatja. A primer monosymptomás enuresis nocturna hátterében újabban az autonóm idegrendszer napszaki ingadozásának zavarát mutatták ki, mely a parasympathicus túlsúlyt mutatja 24 órán keresztül.



Kastély, ahogyan azt Drukker professzor látta és lerajzolta

Lehetséges gyógyszeres terápiás sémaként az esti folyadék-megszorítás, az adiuretin orrspray, illetve ennek kiegészítése anticholinerg, illetve a központi idegrendszerre ható szerekkel ajánlható. Az ún. alarm készülékek elterjedését egyelőre áruk és TB támogatottságuk hiánya akadályozza.

A dehydroepiandrosteron (DHEA) kezelés hatása az IL-1 β , az IL-6 és a VEGF expressziójára akut vesekárosodásban

¹Vannay Ádám, ¹Fekete Andrea, ¹Tóth Tibor, ¹Szabó Attila, ²Müller Veronika, ¹Szabó András, ¹Tulassay Tivadar
¹I.sz. Gyermekklinika, ²Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Háttér: A dehydroepiandrosteron (DHEA) a mellékvesekéreg legnagyobb mennyiségben termelt szteroid hormonja. Ismert antioxidáns és immunmoduláns hatása. Nemrégiben a DHEA-kezelés jótékony hatását írták le szívizom és agyi ischaemiát követően.

Kísérletünkben a DHEA-kezelésnek a veseischaemiában betöltött szerepét vizsgáltuk, hím Wistar patkányokon.

Metodika. Hím, Wistar patkányokat kezeltünk propilén glikolban (0,1 ml), oldott DHEA-val (4,0 mg/kg/die; sc.) Kontrollként propilén glikollal (PG) (0,1 ml/die; sc.) kezelt állatokat használtunk. Az állatok bal arteria, vena renalisát 55 percre leszorítottuk, majd ellenoldali nephrectomiát végeztünk. Vizsgáltuk az állatok (n=12/csoport) ischaemiát követő túlélését. Molekuláris biológiai vizsgálatokhoz további állatokat öltünk le az ischaemiás procedúra előtt (n=6/csoport), illetve 2 (n=6/csoport) és 24 (n=6/csoport) órával azt követően. Vizsgáltuk az IL-1 β az IL-6 és a VEGF mRNS expressziójának, illetve a VEGF-A fehérje expressziójának a változásait.

Eredmények. Szignifikáns különbséget találtunk a PG-, illetve a DHEA-kezelt patkányok ischaemiát követő túlélésében. A PG-kezelt állatok 92%-a meghalt az ischaemiát követő 2. napon és egy sem élte túl az 5. napot. A DHEA-kezelt patkányok 83%-a túlélte a 2 napot és 17%-a pedig az egész hetes vizsgálati periódust. Az IL-1 β az IL-6 mRNS expresszióját csökkentette a VEGF-et pedig fokozta a DHEA-kezelés. Maga az ischaemia nem befolyásolta a VEGF mRNS expresszióját. A VEGF fehérje expressziója szignifikánsan emelkedett az ischaemia hatására, a DHEA-kezelés csökkentette azt.

Konklúzió. A DHEA-kezelés javítja az állatok ischaemiát követő túlélését, melynek hátterében a DHEA-nak az angiogen citokinek (IL-1 β , IL-6, VEGF-A) expressziójára kifejtett gátló hatásának központi szerepe van. A VEGF expressziójának szabályozása fehérje szinten valósul meg.

Beszámoló A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XIX. Kongresszusáról és a VIII. Gyulai Endokrin Napról (Gyula, 2002. május 15-17.)

Hogyan kerülhet az endokrinológiai országos kongresszusról beszámoló a „Hypertonia és Nephrologia” lapba? Úgy, hogy több endokrinológiai kórkép hypertóniával is jár (elsősorban a sóhormont termelő mellékvesedaganatok és társaik), így e rövid tájékoztató érdeklődésre tarthat számot e lap olvasóiban is. Gyula már többször bizonyította, hogy sikeresen tud rendezni országos kongresszusokat, s a mostani is mutatta, hogy a mintegy 150 résztvevő nem csalódott várakozásában.

A Pocsay Gábor vezette csapat (a gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház I. sz. Belosztályáról) nagy körültekintéssel szervezte meg és bonyolította le az endokrinológusok XIX. országos találkozóját. Az endokrinológia tudományát kicsit szívügyének is tekintette a gyulai csapat, hiszen az osztály orvosai közül 5-nek van ráépített endokrinológiai szakvizsgája is.

A helyszín kiválasztása is szerencsés volt, a néhány éve épült Román Kulturális Központ csendes, de jól megközelíthető helyen fekszik és közel van hozzá a vendégeknak szállást adó Erkel és Agro Hotel is. A meghívó külső borítóján a gyulai vár képe volt látható, a belső borító lapokon is gyulai képek hívták fel a résztvevők figyelmét a rendező városra. 19 támogató segítségével készült el többek között az Orvosi Hetilap 18. számához kapcsolt supplementum is, mely a rövid előadások és poszterek összefoglalóit tartalmazta, és minden résztvevő a regisztrálás alkalmával kézhez kapta ezt.

A 3 napos kongresszus szerkezeti felépítése a következő volt. Az ünnepélyes megnyitó után az Európai Endokrin Társaságok szövetségének angol nyelvű symposiuma következett 3 illusztris külföldi előadóval. Kovács Kálmán (Toronto), aki nem hiányzik a hazai endokrinológiai konferenciákról, ezúttal

a hypophysisdaganatok differenciáldiagnosztikai kérdéseiről és új metodikákról tartott a tőle megszokott színvonalon referátumot. Őt követte Lyonból *Forest M. G.* professzornő a pubertásról tartott és a megadott időt jóval túllépő előadásával. Lausanne-ból *Gaillard R. C.* professzor az immun–endocrin interakciókról és klinikai alkalmazásokról beszélt. A három előadóhoz csatlakozott Milánóból *Martini L.* professzor, aki színesen és élvezetesen ismertette művészek endokrinológiai vonatkozású alkotásait. Hasonló jellegű gyűjtőmunkát végzett hazánkban a korán elhunyt *Bereczki Zoltán* dunaújvárosi főorvos is, aki a világ számos nagy múzeumában járva endocrin vonatkozású festményekről készített nagyszerű diaposzítíveket, s ezek felhasználásával több érdekes előadást is tartott.

A „*Stata of Art*” sectiók a gastroenterológiai tumorok endocrin vonatkozásaival (előadók *Prónai László*, *Tóth Miklós* és *Farkas Gyula* voltak), a krónikus stressz kérdésével (felkért előadó *Makara B. Gábor* volt) és az endocrin ritmusok – elsősorban a melatonin szekréció – problémáival foglalkoztak (felkért előadó *Mess Béla* és *Csernus Valér* volt).

Külön színfoltja volt a kongresszusnak a 3 „*Meet the Professor*” előadás. Az elsőt *Kovács L. Gábor* tartotta *Toldy Erzsébet* munkatársával Szombathelyről a hormonlaboratóriumi vizsgálatok jelen állásáról. A másodikat *Sólyom János* a budapesti II. sz. Gyermekklinikáról a veleszületett mellékvese-hyperplasia mindenkor aktuális kérdéseiről, míg a harmadikat *Balázs Csaba* (Debrecen) az endocrin ophthalmopathiától és a jelenlegi korszerű kezelési elvekről.

E kiemelt témákhoz számos elméleti és klinikai tárgyú endokrinológiai előadás csatlakozott, részben a hypophysis, részben a pajzsmirigy betegségeinek témaköréből. Ezeket az előadásokat zömmel fiatal endokrinológusok tartották hazánk egyetemi klinikáiról, de szerepeltek köztük kórházi osztályokról való beszámolók is (Szombathely, Nyíregyháza, Eger, Gyula, Debrecen, Gyöngyös, Jászberény, Salgótarján). Hasonló volt a poszterek (35 bejelentett) származási helye is, ezek között is voltak nagyobb vidéki kórházak (Székesfehé-

vár, Kiskunhalas, Kiskunfélegyháza, Vác, Miskolc), sőt 2 poszter bemutatással itt szerepeltek a marosvásárhelyi endokrinológiai klinika munkatársai is *Kun Imre* professzor vezetésével (Hashimoto-kór, Hashimoto-encephalopathia). A fiatal kutatók hozzáállását *Kovács Kálmán* professzor a következőképpen jellemezte: „...imponáló volt a fiatal endokrinológusok tudása, érdeklődése és motivációja...” – Úgy tűnik tehát, hogy a hazai endokrinológiát művelők utánpótlásának biztosítása megoldott.

A 3 napos kongresszus befejezéseként került sor satellita symposium formájában a *VIII. Gyulai Endokrin Napra*. Ezen a symposiumokat létrehívó *Iványi János* és a rendező házigazda, *Pocsay Gábor* elnökölt. A szokásoknak megfelelően elsőnek gyulai előadás hangzott el *Pocsay Réka* orvostanhallgató tolmácsolásában a ret/PTC1 fúziós onkogén kimutatásáról saját papillaris pajzsmirigycarcinomás beteganyagra támaszkodva. A meghívott előadók 20 perces referátumokkal szerepeltek alfabetikus sorrendben (*Góth Miklós* – Országos Gyógyintézeti Központ, korábban HIETE, még előbb Orvostovábbképző Intézet, *Horváth Éva* – Toronto, *Lakatos Péter* – Budapest, I. Belklinika, *Szabolcs István* – Országos Gyógyintézeti Központ). *Soltész Gyula* Pécsről gyermekdiabetológiai vonatkozású előadását az utolsó pillanatban nyomós okra hivatkozva lemondta. Az elhangzott referátumok valamennyien továbbképző jellegűek is voltak (felnőttkori növekedési hormonkezelés, hyperprolactinaemia, férfi osteoporosis, pajzsmirigy betegségek időskorban) és a kb. 50 főnyi hallgatóság élénk érdeklődését váltották ki.

Kitűnő társasági program tette színesé a kongresszust (az ideális környezetben fekvő Kulturális Centrumban rendezett partik, fogadások, továbbá tanyai kirándulás lovasbemutatóval és vacsorával, és betetőzésként 2 napos erdélyi autóbussz kirándulás Kalotaszeg legszebb részeire, Kolozsvárra, Toroczkóra és az Aranyos folyó völgyébe).

Iványi János dr.

Társasági hírek

A Magyar Nephrologiai Társaság hírei

Tisztelt Kollégák!

Ez évi Nagygyűlésünk egyik fontos társasági programja a *Társaság vezetőségének megújítása*. Élve az újságunk adta lehetőséggel, idén a választást megelőző jelöltállítást e legszélesebb nyilvánosságot biztosító fórumon keresztül fogjuk lefolytatni.

A Társaság vezetősége 2002. május 27-i vezetőségi ülésén a jelöltállítás lebonyolításával ismét *Dr. Radó János* főorvos urat bízta meg.

A jelölőbizottság összetétele:

<i>Radó János</i>	– a jelölőbizottság elnöke
<i>Szabó András</i>	– a jelölőbizottság tagja
<i>Kiss Éva</i>	– a jelölőbizottság tagja
<i>Trimm Csilla</i>	– a jelölőbizottság tagja
<i>Molnár Márta</i>	– a jelölőbizottság tagja

A jelölőbizottság elnökével egyetértésben a vezetőség döntött a jelölés menetéről és technikai kivitelezésének módjáról. E technikai részletekről az alábbiakban a Jelölőbizottság elnöke tájékoztatja a tagságot.

Kérjük a jelöltállítás sikere és a következő vezetőség minél szélesebb alapon nyugvó legitimitásának biztosítása érdekében a Tagság aktív együttműködését.

Budapest, 2002. május 30.

Nagy Judit

A Magyar Nephrologiai Társaság elnöke

Igen tisztelt Tagtársak!

Az MNT 2002. évi vezetőségválasztásához szükséges jelöltállítás az alábbiak szerint történik:

1. A Hypertonia és Nephrologia c. újságban közreadjuk a jelöltek névsorát tartalmazó lapot („jelöltállító lap”), melyen kitöltés után 30 név szerepelhet.
A jelöltek névsora tartalmazza a jelölőbizottság által javasolt 30 jelölt nevét.
Amennyiben bármely tagtársunk nem ért egyet a névsorban szereplő jelölt(ek) jelölésével, a nevet (neveket) kihúzhatja, és az üres helyekre további saját jelöltet írhat be.
Az összes jelölt száma jelöltállító laponként ne haladja meg a 30-at.
2. Minden MNT tag egy jelöltállító lap beküldésére jogosult. A lap csak akkor érvényes, ha a jelöltállító lapot az erre a célra kialakított helyen orvosi pecsétjével hitelesíti. A Jelöltállító lapot a következő címre:
Dr. Radó János főszerkesztő,
1065 Budapest, Hajós utca 25.,
2002. október 15-ig (postabélyegző dátuma) kell beküldeni. Az utólag feladott lapokat nem tudjuk figyelembe venni.
3. A jelölőbizottság a beérkező lapokat bizalmasan kezeli, azokat lajstromba veszi, és értékeli.
4. A Nagygyűlésen megtartásra kerülő Közgyűlésen a Tagság elé kerülő jelölnévsor a fent részletezett jelöltállítási folyamatban legtöbb szavazatot kapott harminc nevet tartalmazza.
5. Az alapszabály értelmében a Közgyűlésen is mód van további jelöltek állítására.
6. A Közgyűlésen a listára került jelöltek közül történik az új, húsztagú vezetőség megválasztása.

Kérem, amennyiben a jelöltállítási folyamat fenti leírásával kapcsolatban kérdések merülnek fel, azokat a következő e-mail címre elküldeni szíveskedjenek:

janosrado@axelero.hu

Igyekszem a kérdésekre legjobb tudásom szerint válaszolni. A gyümölcsöző együttműködés és sikeres vezetőségválasztás reményében, kollegiális üdvözlettel

Radó János
A Jelölőbizottság elnöke

A Magyar Nephrologiai Társaság Vezetősége

Balla József dr.	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belklinika
Bartha Jenő dr.	Semmelweis Egyetem, Budapest, Élettani Intézet
Iványi Béla dr.	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Pathológiai Intézet
Járay Jenő dr.	Semmelweis Egyetem, Budapest, Transzplantációs Sebészeti Klinika
Kakuk György prof. dr.	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belklinika
Karátson András prof. dr.	FMC Nephrologiai Központ
Kárpáti István dr.	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belklinika
Kiss Éva dr.	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gambro Dialízis Központ
Kulcsár Imre dr.	Eurocare 6. sz. Dialízis Központ
Makó János dr.	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gambro Dialízis Központ
Mátyus János dr.	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belklinika
Nagy Judit prof. dr.	Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belklinika és Nephrologiai Centrum
Rempört Ádám dr.	Semmelweis Egyetem, Budapest, Transzplantációs Sebészeti Klinika
Reusz György dr.	Semmelweis Egyetem, Budapest, I. sz. Gyermekklinika
Sonkodi Sándor prof.dr.	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, I. sz. Belklinika
Szabó András dr.	Semmelweis Egyetem, Budapest, I. sz. Gyermekklinika
Szegedi János dr.	Eurocare 2. sz. Dialízis Központ
Szenohradzky Pál dr.	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, I. Sebészeti Klinika
Szöllősy Gyula dr.	Péterfy Sándor u. Kórház, Nephrológia
Túri Sándor prof. dr.	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gyermekművese Állomás Al.
Wittmann István dr.	Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belklinika és Nephrologiai Centrum

JELÖLTÁLLÍTÓ LAP

A magyar Nephrologiai Társaság Jelölőbizottsági jelöltek

A jelöltek névsora tartalmazza a jelölőbizottság által javasolt 30 jelölt nevét. Amennyiben bármely tagtársunk nem ért egyet a névsorban szereplő jelölt(ek) jelölésével, a nevet (neveket) kihúzhatja, és az üres helyekre további saját jelöltet írhat be. Az összes jelölt száma jelöltállító laponként ne haladja meg a 30-at. Minden MNT tag egy jelöltállító lap beküldésére jogosult. A lap csak akkor érvényes, ha a jelöltállító lapot az erre a célra kialakított helyen orvosi pecsétjével hitelesíti. A Jelöltállító lapot a következő címre:

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

2002. október 15-ig (postabélyegző dátuma) kell beküldeni. Az utólag feladott lapokat nem tudjuk figyelembe venni.

1. Balla József dr.
2. Iványi Béla dr.
3. Járay Jenő dr.
4. Kakuk György Prof. dr.
5. Karátson András Prof. dr.
6. Kárpáti István dr.
7. Kiss Éva dr.
8. Kulcsár Imre dr.
9. Makó János dr.
10. Mátyus János dr.
11. Nagy Judit Prof.dr.
12. Rempert Ádám dr.
13. Reusz György dr.
14. Sonkodi Sándor Prof.dr.
15. Szabó András dr.
16. Szegedi János dr.
17. Szenohradszky Pál dr.
18. Szöllősy Gyula dr.
19. Túri Sándor Prof. dr.
20. Wittmann István dr.
21. Haris Ágnes
22. Kaszás Ilona
23. Kiss István
24. Ladányi Erzsébet
25. Major Lajos
26. Molnár Márta
27. Mucsi István
28. Rosivall László
29. Tislér András
30. Vaslaki Lajos

Tisztelt Kollégák!

Az elmúlt évi, nagyszerű balatonvilágosi kongresszus újabb mércét állított számunkra mind a tudományos program, mind a társasági események vonatkozásában. Úgy érezzük, a kezdeményezés bevált, a jó értelemben vett összezártság a magas szintű előadásokat követően lehetőséget biztosított számos informális beszélgetésre, ami remélhetőleg megtermékenyítően hat a hazai kísérletes és klinikai nephrologia fejlődésére.

Amint e programfüzetből látható, a helyszín ismét változik. Ebből arra is lehetne következtetni, hogy a Nephrologiai Társaság Nagygyűlése a helyét keresi... Ez azonban csak látszat: az idei kongresszust is a tavaly bevált recept szerint terveztük meg, csak a helyszín módosult néhány kilométerrel, mivel a késő őszi időpont miatt szerencsésebbnek láttuk az egy központi szállodában történő rendezést és elhelyezést. Így talán az együttlét még bensőségesebb lesz, és a kiállítóknak is kedvezőbb teret és lehetőséget biztosíthatunk újdonságaik ismertetésére, bemutatására.

A Kongresszust és a Dialízis Napokat ismét együtt rendezük, a nővéreket, szakápolókat, technikusokat érdeklő továbbképzésre hagyományosan szombaton kerül majd sor.

Az ez évi nagygyűlés programjában *kitüntetett szerepet szántunk az örökletes vesebetegségek tárgyalásának*. A genetika fejlődésével egyre több örökletes vesebetegség molekuláris háttere válik ismertté. Az ezen ismeretekre alapozott gyógyító-megelőző tevékenység a nem túl távoli jövőben mindennapi munkánk integráns részét kell képezze. Szeretnénk továbbá, hogy a nephrologia határterületei is nagyobb hangsúllyal legyenek képviselve. Emellett természetesen kitüntetett helyet kaptak az életminőség javításával és a cardiovascularis rizikóval foglalkozó témakörök. Természetesen a nephrologia minden területéről várjuk továbbra is a kutatási eredmények bemutatását.

A nagygyűlésen sor kerül a 2002-ben Korányi díjjal jutalmazott magyar és külföldi kutató előadására, és hagyományainknak megfelelően a tiszteletbeli taggá választott kutatók is ezen alkalommal kapják meg diplomájukat.

Reméljük, sikerült a kellő egyensúlyt megtalálnunk a kísérletes és klinikai témák között, és mindenki talál érdeklődésének, vérmérsékletének megfelelő témaköröket.

Minden kedves kollégát és munkatársat aktív részvételre buzdítva sok szeretettel várunk.

Prof. Dr. Tulassay Tivadar
a Nagygyűlés elnöke

Dr. Reusz György
a Nagygyűlés titkára

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG 2002. ÉVI NAGYGYŰLÉSE

A Nagygyűlés elnöke:

Dr. Tulassay Tivadar tanszékvezető egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika

A Nagygyűlés titkára:

Dr. Reusz György egyetemi docens
Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinika

Tudományos információ:

Dr. Reusz György egyetemi docens
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
Telefon: (06 1) 334-3186/2646

A Nagygyűlés szervezője:

MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda
1051 Budapest, Nádor u. 36.
Levélcím: 1443 Budapest, Pf. 145.
Szalma Márta, Tóth Éva Zsuzsanna
Telefon: 311-6687, 312-3807
Fax: 383-7918
E-mail: motesz@elender.hu
Internet: <http://www.motesz.hu>

Szállásinformáció:

Rozsnyai Róbert
Telefon: 312-3807
Fax: 302-5610
E-mail: trevel@motesz.hu

A Nagygyűlés főtémái:

- I. Örökletes vesebetegségek
- II. A nephrologia határterületei
 - a) Terhesség és vesebetegség
 - b) Vesetumorok
- III. Új immunosuppresszív szerek mechanizmusa
 - a) Új terápiás indikációk, protokollok a nephrologiában
 - b) Transzplantációs immunológia
- IV. Cardiovasculáris rizikófaktorok és vesebetegségek progressziója.
Renoprotekció krónikus vesebetegségekben
- V. Az életminőség javítása idült veseelégtelenségben
 - a) A kalcium-foszfát anyagcserezavarainak korszerű kezelése
 - b) Szexuális zavarok idült veseelégtelenségben
 - c) Dialízis malnutrició
- VI. Microangiopathiás haemolyticus betegségek
- VII. Az öregedő vese. Öregkori vesebetegségek
- VIII. Egyéb, szabadon választott témakörök
 - a) Experimentalis nephrologia
 - b) Klinikai nephrologia. Klinikopathológia

Dialízis nap:

- I. Elhízás és következményei. Az uraemiás beteg diétás és életmódbeli vezetése
- II. Fistula vagy centrális kanül? Indikációk, kontraindikációk. Ápolási feladatok
- III. Haemodiafiltráció
- IV. Nővérrelőadások

Vonattal:

Budapest Déli Pályaudvarról Balatonszéplak felsőig (onnan 5 perc séta) Gyors- és Sebes vonattal, Indulási időpontok: 8.25, 14.25, 16.20, 18.20
 Déli Pályaudvarról Siófokig (pályaudvarról 1-es busszal 10 perc, mely a Hotel előtt áll meg) Gyors- és Sebes vonattal, Indulási időpontok: 6.50 (SIÓ IC), 7.25, 8.25, 13.10, 14.25
Részvételi díj (az árak az ÁFA-t tartalmazzák):

Általános információk:**A Nagygyűlés időpontja:**

2002. november 14–16.

A Nagygyűlés helyszíne:

Hunguest Hotel Ezüstpart
 8609 Siófok, Liszt Ferenc sétány 2-4.

Hivatalos nyelv: magyar**Ünnepélyes megnyitó:**

2002. november 14. (csütörtök) 9.00 óra

Helyszíni regisztráció:

2002. november 13.	16.00-19.00
2002. november 14.	7.30-18.00
2002. november 15.	8.00-18.00
2002. november 16.	8.00-12.00

Fontosabb időpontok:

Kedvezményes fizetési határidő: 2002. augusztus 30.
 Absztrakt beküldési határidő: 2002. szeptember 1.
 Szállásdíj befizetésének határideje: 2002. augusztus 30.
 Részvétel lemondási határideje: 2002. október 1.

A Nagygyűlés az Egészségügyi Szakképzési és Továbbképzési Tanács, valamint az Egészségügyi Továbbképző Intézet hivatalos elismerése alapján továbbképzésnek minősül.

Megközelíthetőség:

Autóval: M/7 autópályán (gépkocsi parkolási lehetőség a szálloda őrzött parkolójában 450,-Ft/autó/nap, mely a helyszínen fizetendő)

	2002. augusztus 30-ig befizetve	2002. augusztus 30. után befizetve
MNT tag 35 év fölött	7000,-	10000,-
MNT tag 35 év alatt	4000,-	6000,-
Nem MNT tag	8000,-	11000,-
Kísérő	5000,-	5000,-
Napijegy	3000,-	3000,-

Nővér,
 asszisztens,
 egyetemi és
 főiskolai
 hallgató,
 PhD hallgató

Ingyenes

Bankett vacsora: 5.500,- Ft/fő

A teljes részvételi díj tartalmazza a tudományos programon való részvételt, a nagygyűléshez kapcsolódó kiállítás megtekintését, a nyitó fogadáson való részvételt, a programfüzetet, a névkitűzöt.

Kísérői részvételi díj tartalmazza a nyitó fogadáson való részvételt és a kiállítás megtekintését.

A napijegy tartalmazza a megjelölt napon a tudományos programon való részvételt, a kiállítás megtekintését, a programfüzetet, a névkitűzöt.

A nővérek, asszisztensek, egyetemi és főiskolai hallgatók, PhD hallgatók ingyenes részvételi díja tartalmazza a tudományos programon való részvételt, a kiállítás megtekintését, a programfüzetet és a névkitűzöt.

Tisztelt Kollégák!

A Magyar Nephrológiai Társaság ezévi Nagygyűlése november 14–16 között, Balatonszéplakon, a Hotel Ezüstpartban kerül megrendezésre. A Kongresszus elnöke Prof. Tulassay Tivadar, titkára: Reusz György. A kongresszusi értesítést május végén postáztuk. Az értesítő megtekinthető az interneten is, www.nephrologia.hu a címen.

További felvilágosítással a 311-6687-es telefonszámon tudunk szolgálni (Szalma Márta vagy Szepessy Gizella MOTESZ).

Kollegiális üdvözlettel:

Dr. Reusz György
 a Kongresszus titkára

Jelentkezési és Szállásfoglaló lap

Kérjük a jelentkezési lapot nyomtatott betűkkel, pontosan kitölteni,
és a következő címre visszaküldeni:
MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda, 1443 Budapest Pf. 145., Fax: 383-7918
Kérjük saját magának tartson meg egy másolatot!

Magyar Nephrologiai Társaság
2002. évi Nagygyűlése
Siófok – Hotel Ezüstpart
2002. november 14-16.

1. RÉSZTVEVŐ ADATAI:

Prof. Dr. _____
Vezetéknév: _____ Utónév: _____ Orvosi pecsétszám: _____
Értesítési cím: _____
Ir. Szám: _____ Város: _____ Utca: _____
Telefon: _____ mellék: _____ Fax: _____

2.

REGISZTRÁCIÓS DÍJAK (az árak az ÁFA-t tartalmazzák):	Napijegy esetén jelölje be, mely napon jön		
	2002. augusztus 30-ig befizelve	2002. augusztus 30. után befizelve	November 14. / November 15. / November 16.
MINT tag 35 év fölött	7.000,-Ft	10.000,-Ft	
MINT tag 35 év alatt	4.000,-Ft	6.000,-Ft	
Nem MINT tag	8.000,-Ft	11.000,-Ft	
Kísérő	5.000,-Ft	5.000,-Ft	Nővér, asszisztens, egyetemi és főiskolai hallgató, PhD hallgató részvétele a tudományos programon ingyenes
Napijegy	3.000,-Ft/nap	3.000,-Ft/nap	

3. EBÉD Büféebéd + ásványvíz (az árak az ÁFA-t tartalmazzák)

2002. nov. 14. 2002. nov. 15. 2002. nov. 16. **Összesen:** 2.700,-Ft/fő X __ fő X __ alkalom = _____ Ft

4. BANKETT VACSORA 5.500,-Ft/fő _____ fő = _____ Ft

5. SZÁLLÁSFOGLALÁS (Büféreggelivel és kötelező adókkal.) A szállásfoglalás és fizetés határideje 2002. augusztus 30.

Szálloda neve	Egy ágyas / éj	Két ágyas / éj
Hunguest Hotel Ezüstpart ***	9.000,- Ft	11.000,- Ft

Érkezés:..... Elutazás:..... Éjszakák száma:..... **Összesen:** Ft

Szobatárs neve (kétágyas elhelyezés esetén): _____

6. FIZETENDŐ ÖSSZESEN (3. + 4. +5.) : _____ Ft

7. FIZETENDŐ ÖSSZESEN (2.+ 3. + 4. + 5.) : _____ Ft

8. FIZETÉSI MÓDOK:

Bankátutalással MOTESZ Kongresszusi és utazási Iroda **Csekken** (melyet kérésére, a számla mellékleteként küldünk)
10300002-20358886-00003285 (MKB Rt.)
Kérjük az átutaláson tüntesse fel saját ill. a kongresszus nevét: „Nephrologus 2002.”
befizetés előtt kér számlát befizetés után kér számlát

Helyszínen készpénzben (csak a regisztrációs díj)

Ha a számlát nem a saját nevére kéri, kérjük adja meg a számla címezettjének adatait. (Amennyiben számláját cég egyenlíti ki, jelentkezését abban az esetben tudjuk elfogadni, ha a megnevezett cég írásban igazolja a költségek átvállalását.)

Cég neve: _____

Cím: Ir. szám: _____ Város: _____ Utca: _____

9. FIZETÉSI FELTÉTELEK:

A szálloda foglalás visszaigazolására akkor kerül sor, ha a szállásdíj 2002. augusztus 30-ig megérkezik az utazási iroda számlájára. Amennyiben 2002. aug. 30-ig a foglalni kívánt szállás díja nem érkezik meg, a foglalást automatikusan töröljük!

10. LEMONDÁS ÉS VISSZAFIZETÉS:

A lemondást írásban kell megtenni. A szállásdíj esetében a 2002. aug. 30-ig beérkezett lemondások esetében a teljes befizetett összeg visszautalásra kerül 1.000,-Ft adminisztrációs díj levonásával. A 2002. aug. 30. után beérkezett lemondásokra nem áll módunkban visszatéríteni a befizetett összeget.

Regisztrációs díj, bankett és ebéd befizetés esetén a 2002. október 1-ig beérkező lemondás ellenében a befizetett összeget 20%-os kezelési költséggel csökkentve fizetjük vissza. A 2002. okt. 1. után érkezett lemondást nem tudjuk elfogadni, a befizetett összeget nem áll módunkban visszafizetni.

A kiszámlázott és írásban le nem mondott szolgáltatások díját a megrendelő akkor is köteles megtéríteni, ha azokat nem vette igénybe.

Dátum:.....

Alírási:.....



MAGYAR
NEPHROLOGIAI
TÁRSASÁG

NEPHROLOGUS
NAGYGYŰLÉS



2002 november 14-16.

SIÓFOK • Hotel Ezüstpart

Tesztkérdések a közölt cikkek tartalmából

*Pontszerző képzési anyag „A hypertoniagondozás minősített orvosa”
képesítés megszerzéséhez*

Kérjük, hogy a kitöltött tesztlapot kivágva vagy fénymásolatban küldje be a szerkesztőségbe:

Dr. Alföldi Sándor, felelős szerkesztő
Hypertonia és Nephrologia Szerkesztőség
Szent Imre Kórház-Rendelőintézet, 1115 Budapest, Tétényi út 12-16. Fax: 203 35 88

1. Az alábbiak közül mely mechanizmusokkal csökkentheti a vérnyomást a rendszeres fizikai terhelés?

- A: Csökken a nyugalmi szimpatikus tónus
- B: Emelkedik a paraszimpatikus tónus
- C: Érzékenyebb a baroreceptor reflex
- D: Emelkedik a vasodilatator anyagok koncentrációja

2. Hogyan különíthető el az edzettségi és a hypertoniás balkamra-hypertrophia?

- A: Az edzettségi hypertrophia esetén az E/A csökken
- B: Az edzettségi hypertrophia esetén az E/A növekszik

3. A szérumkáliumszint emelésére az alábbiak közül mely gyógyszerek alkalmasak?

- A: ACE-gátlók
- B: Angiotenzinreceptor-antagonisták
- C: Béta-blokkolók
- D: Triamteren

4. Hypertoniában thiazid diureticum adásakor a szabad étrendi sófogyasztás esetén:

- A: Hypokalaemia léphet fel
- B: Hyponatraemia léphet fel
- C: A gyógyszer antihypertensiv hatása nem csökken

5. A hypertonia társbetegségei közül melyikben nem ajánlott a kalciumantagonista kezelés?

- A: Balkamra-hypertrophia
- B: Instabil angina pectoris
- C: Diabetes mellitus
- D: Veseelégtelenség

6. Az INSIGHT vizsgálatban a diureticumhoz képest a nifedipin GITS kedvezőbb volt:

- A: Az új diabetes kialakulására
- B: Az új perifériás érbetegség kialakulására
- C: Az új köszvény megjelenésére
- D: A szívelégtelenség kialakulására

7. Az INTACT vizsgálatban nifedipin hatására jelentősen mérséklődött:

- A: Az új coronarialeziók száma
- B: A meglévő coronarialeziók száma
- C: A cardiovascularis mortalitás



MEGOLDÁSOK

[Hypertonia és Nephrologia, 2002; 6 (1) tesztkérdései]

- 1. kérdés:
- 2. kérdés:
- 3. kérdés:
- 4. kérdés:
- 5. kérdés:
- 6. kérdés:
- 7. kérdés:

NÉV:

CÍM:

Telefon:

Szerzőinknek

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 klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásaitikai 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 fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszertege érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének felelnek 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 A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címloldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címloddallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *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 megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgot igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertonológus 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 el-

fogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelbe közölt feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknév, 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. Fényképes ábra esetén elsősorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámt. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. 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 zárójelbe 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 zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben 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.

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

Dr. Alföldi Sándor

Szent Imre Kórház,
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
