HYPERTONIA
ÉS
NEPHROLOGIA

2009; 13 (2):67-102.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

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

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

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

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

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.
Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.
A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.
(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

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

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

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (2):67-102.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

A Szív és Érrendszeri Nemzeti Program jelentősége és lehetőségei
The importance and possibilities of the Hungarian National Cardiovascular Program
Kiss István 69

A krónikus stressz az esszenciális hypertonia kialakulásában, a rilmenidin (Tenaxum®) szerepe a stressz által kiváltott hypertonia kezelésében
Chronic stress in the development of essential hypertension – the role of rilmenidine (Tenaxum®) in the treatment of stress induced hypertension
Simonyi Gábor 75

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC RESEARCH

Az Amlodipint és Lisinoprilt tartalmazó Fix gyógyszerkombináció (Lisonorm®) hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata ESSentialis hypertoniás betegeken (ALFESS)
The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSential hypertension (ALFESS study)
Farsang Csaba, Ábrahám György, Kovács Péter, Karányi Zsolt, Ofner Péter 81

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

A HPLC-vel mérhető vizeletalbumin koncentrációja –80 °C-os tárolás során jelentősen csökken. Lehetséges mechanizmusok és következmények
The concentration of HPLC-detected urinary albumin decreases at –80 °C storage. Possible mechanisms and consequences
Markó Lajos, Szijártó István András, Cseh Judit, Kőszegi Tamás, Szabó Zoltán, Molnár Gergő Attila, Matus Zoltán, Mérei Ákos, Wittmann István 88

AZ ORVOSLÁS TÖRTÉNETE/MEDICAL HISTORY

A hypertonia és nephrologia folyóirat története. I.*
History of the hungarian journal of Hypertension and Nephrology I.
Alföldi Sándor, Radó János, Reusz György 94

A NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG HÍREI

A Magyar Nephrologiai Társaság 2009-ben meghírdetett pályázatai 96

Felhívás a XIV. Debreceni Nephrologiai Napokra 100

A Szív és Érrendszeri Nemzeti Program jelentősége és lehetőségei

The importance and possibilities of the Hungarian National Cardiovascular Program

Kiss István

Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége
Dél-Budai Nephrologiai Központ (Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil és B.Braun Avitum Hungary Zrt., 1. sz. Dialízisközpont) és Geriátriai Tanszéki Csoport: Semmelweis Egyetem, ÁOK

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (2):69-74.

Kulcsszavak: SZÉN-Program, Érrendszeri Központok, cardiovascularis események és halálozás

Levelezési cím:
Dr. Kiss István
Főv. Szt. Imre Kórház
Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete,
Nephrologia-Hypertonia Profil
1115 Budapest XI. Tétényi u. 12-16

Az évtized közepétől jelentős aktivitás indult meg a szív és érrendszeri betegségek okozta halálozás csökkentéséért egész Európában. Az Unió egészségügyi miniszterei több alkalommal fogadtak el felhívást olyan nemzeti cselekvési programok elkészítésére, amelyeknek a célja éppen a cardiovascularis rendszer, az agyérbetegségek okozta halálozás és megbetegedés csökkentése volt. Napjainkban is Magyarországon az összhalálozás több mint 50%-áért a szív és érrendszeri betegségek tehetők felelőssé. A drámai arány is indokolta, hogy Magyarországon is megalkotásra és kihirdetésre került a Szív és érrendszeri betegségek megelőzésének és gyógyításának Nemzeti Programja [rövid néven: Szív és Érrendszeri Nemzeti Program (SZÉN-Program), 2006].

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetségének a kezdeményezésére és a Szövetség által megszervezett konszenzus konferencia eredményeképpen létrejött Programot mind az Egészségügyi Minisztérium, mind pedig a kormány elfogadta és 2006. márciusában hivatalosan is meghirdetésre került. A Program három fő részből áll.

Az első rész a legnagyobb, méretében és jelentőségében is. Elsősorban az egészségmegőrzésről és betegségmegelőzésről szól, melynek megvalósítása társadalmi közmegegyezésen, a civil szervezetekkel és az egészségügyin kívül a társminisztériumokkal, szervezetekkel történő együttműködéssel történhet. A Program e részének megvalósítása a Nemzeti Népegészségügyi Program keretein belül lett tervezve.

A Program második része a gyógyító tevékenység fejlesztését tartalmazza, a szív és érrendszeri betegségek szempontjából. Kiemelkedő programpont az Érrendszeri Központok Hálózatának létrehozása és ezzel a cardiovascularis betegségek ellátásának minőségi fejlesztése. A szív és érrendszeri betegségek számos kockázata és szervkárosító hatása egymáshoz társulva, azonos patofiziológiai alapokon kifejlődve, egymást követően jelenik meg adott személyben. A számos orvosszakmai területet érintő betegségegyüttes indokolta, hogy a betegek számára integrált szakellátást terveztünk, elsősorban az alapellátáshoz kapcsolódó járóbeteg-szakellátásra építve. Az együttműködő szakmák együttese szervezetileg és szervezésileg lenne az Érrendszeri Központ.

A Program harmadik része a reszocializációval foglalkozik, az életminőség-javítást, az otthonápolást a szív és érrendszeri betegségek szakáganként rehabilitációját magában foglalva *(1. ábra)*.

A Szív és Érrendszeri Nemzeti Program 10 célban határozta meg és foglalta össze azokat a feladatokat, amelyek megvalósítása a magyarországi szív és érrendszeri betegségek és halálozás gyakoriságának a csökkenését eredményezheti. A 10 fő célkitűzés 45 alpontra tagolódik, és mindegyik programpontnak meghatározott határidőt jelölt meg a programot véglegesen jóváhagyó Programtanács. Sajnos, most 2009. tavaszán sem teljesült még számos olyan programrész és elképzelés, amit 2007-2008. között terveztünk megvalósítani.

Az is alapvető célkitűzés volt, hogy a program egésze bekerüljön az Új Magyarország Fejlesztési Tervbe (a szív és érrendszeri betegségek és halálozás kockázatának csökkentése, Érrendszeri Központok Hálózatának létrehozása, civil társadalmi aktivitás serkentése, munkaerő-visszatermelés, egészség-

ipar, képzés és kutatás, epidemiológiai és adatregiszterek kialakítása, magyarországi kockázatértékelés elkészítése, a megfelelő szakemberképzés képesítéssel történő elősegítése). Az egyes alprogramok és részek pedig kapcsolódva a megfelelő pontokhoz kerüljenek beillesztésre a TÁMOP, a TIOP és a ROP pályázatokban.

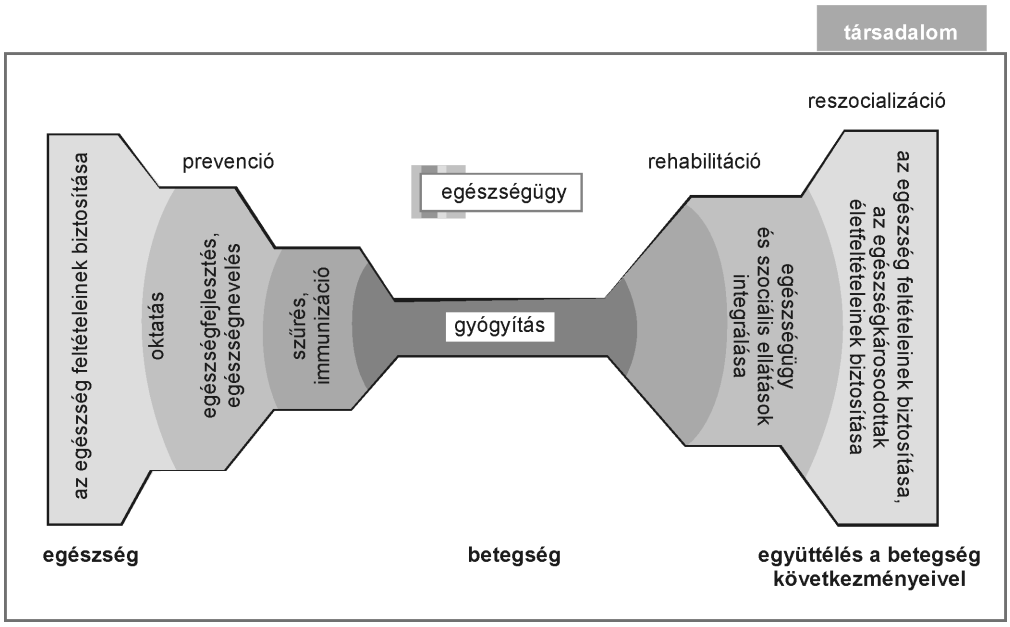
14 magyar szakmai tudományos társaság, az érintett szakmai kollégiumok és intézmények összefogásával kétévente konszenzus konferencia határozza meg a szív és érrendszeri betegségek, anyagcsere-betegségek határértékeit, célértékeit és a szív és érrendszeri betegségek kockázatértékelésen alapuló kezelési elveit. A II. Terápiás Konszenzus Konferencia (2005) alapján került meghatározásra a SZÉN-Program azon alapelve, hogy a szív és érrendszeri betegségek területén a tennivalók komplex összefoglalása szükséges. Ezt a III. Cardiovascularis Terápiás Konszenzus Konferencia megerősítette és kiegészítette 2007-ben.

A 2000-2006 közötti adatok elemzése azt mutatta, hogy hazánkban is csökkent a keringési betegségek okozta halálozás. A csökkenésért jelentős mértékben felelőssé tehető a szívinfarctus és a stroke okozta halálozás csökkenés. Mindkét esetben ezt a csökkenést kifejezetten segítette az országos centrumok létrehozása, ezek elérésének lehetősége és a centrumokban rendelkezésre álló korszerű beavatkozási lehetőségek (személyi és tárgyi feltételek egyaránt). Ugyanakkor a cukorbetegség és a magasvérnyomás-betegség okozta halálozás nem csökkent, inkább kismértékben még emelkedett is ugyanezen időszak alatt *(2. ábra)*.

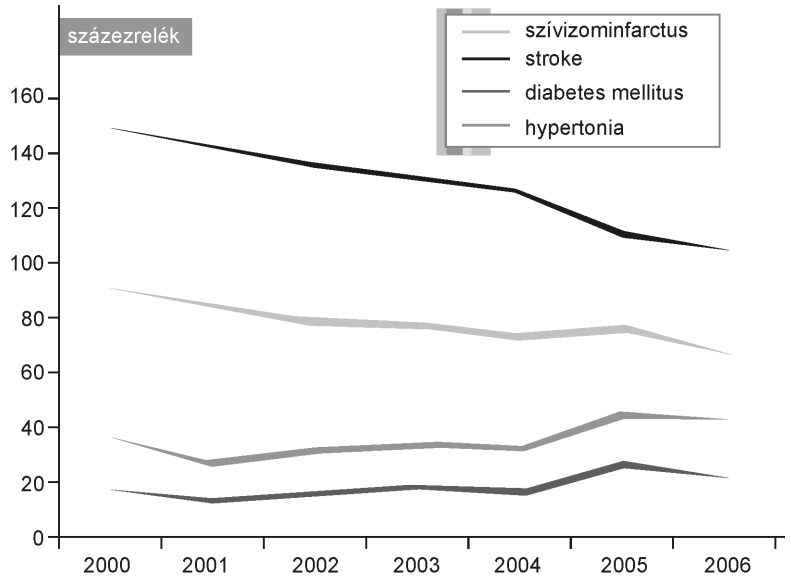
Ebből is következett a SZÉN-Program készítésekor az az alapelv, hogy a keringési betegségek okozta halálozást is csak országosan szervezett hálózattal lehet eredményesen csökkenteni, és szükséges betegségmegelőzést és szűrővizsgálatokat is a mindenki számára elérhető centrumok köré szervezni. Ezért fontos az Érközpontok Magyarországi Hálózatának létrehozása, mely Hálózat letétemenyese lehet az egészségmegőrző tevékenység irányításának a betegségmegelőző szűrések szervezésének, a gyógyító és rehabilitáló munkának.

Az érelmeszesedés komplex folyamata adott személy esetében kockázati tényezők létrejöttében és betegségek kialakulásában mutatkozik. Az életkor, a nem már önmagában is befolyásolja a szív és érrendszeri betegségek kockázatát. Az érelmeszesedés folyamata azonban az elhízás, a zsíranyagcsere, a cukoranyagcsere zavara és a vérnyomás-emelkedés mögött is tetten érhető. Mindenképpen számíthatunk arra, hogy tartós fennállás esetén és eredményes beavatkozás nélkül az egyik betegség megjelenését követően az összes többi kialakulására is számíthatunk. Így például elhízott egyénnél várható a cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség rövid időn belüli fellépése is. A gondozás és a terápiás stratégia kialakításakor azt is figyelembe kell venni, hogy egyfajta betegségkép, kockázat, vagy tünet esetén úgy alakítsuk a kezelést, hogy már rögtön próbáljuk megelőzni a másodlagosan, következményesen kialakuló többi betegséget is *(3. ábra)*. Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy a diabetes mellitus, hypertonia, obesitas és a lipidanyagcsere-zavar komplex kezeléséről beszélünk, amely a kardiometabolikus szindróma és a krónikus veseelégtelenség kialakulása elleni küzdelmet is jelenti egyben.

Számos esetben már kialakult a szervi betegség, de e mellett újabb betegségek és szív és érrendszeri kockázatok jelennek meg. Az érelmeszesedés okozta szervi betegségek, események a szív vonatkozásában főként a koszorúér-betegséget és a pangásos szívelégtelenséget jelentik. Az agyérbetegségek tekintetében a stroke és a demencia a legnagyobb veszély. A perifériás erek esetében a betegség a járási nehezítettséget, járásképtelenséget okozó érszűkületet jelenti, fokozva az érelzáródás kockázatát is. A vese kisereinek elmeszesedése pedig a glomerulosclerosist eredményezi, melynek következtében



1. ábra. **A SZÍV ÉS ÉRRENDSZERI NEMZETI PROGRAM szerkezete**



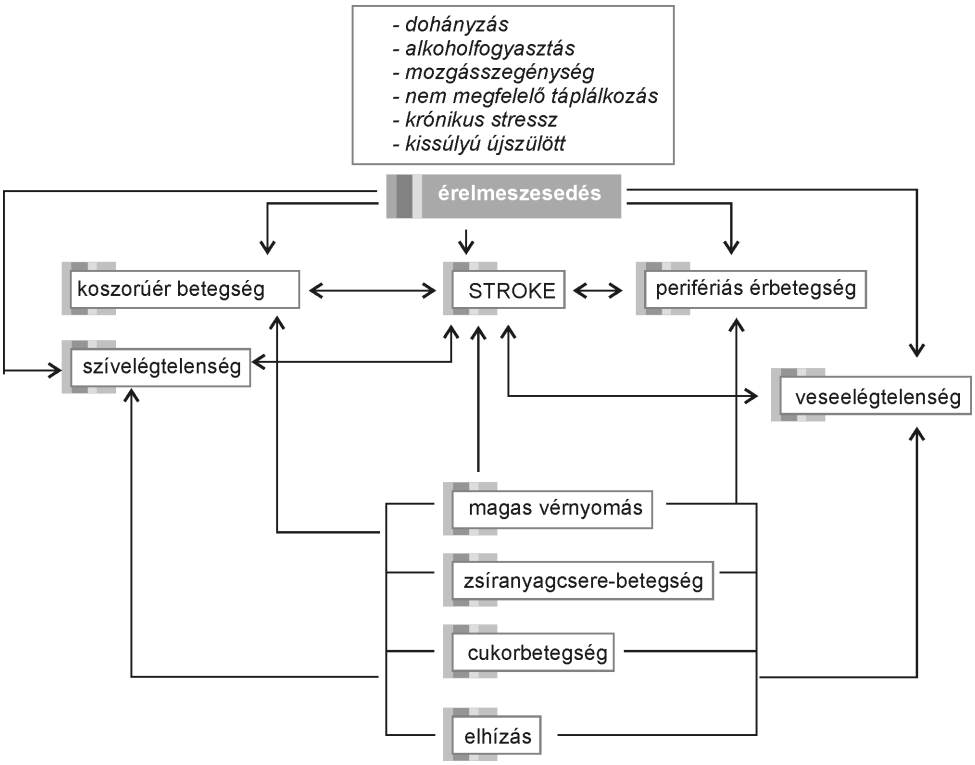
2. ábra. **Halálozási adatok Magyarországon 2000–2006 átlagában**[1,2,3]
[1] BNO kód alapján gyűjtött adatok,
[2] standardizált halandósági hányados,
[3] 100000 főre jutó halálozások száma az európai népesség kormegoszlására standardizálva (KSH adatok alalpján)

krónikus veseelégtelenség alakul ki. Stroke után fokozott a kockázat újabb stroke kialakulására, de megnő az esély a szívinfarctusra is. Perifériás érbetegség nemcsak az alsó végtagokban jelenti az artériák szűkületét, hanem feltételezhető a koszorúerek és agyi erek súlyos elváltozása is. Krónikus veseelégtelenségben is nő a cardiovascularis események kockázata.

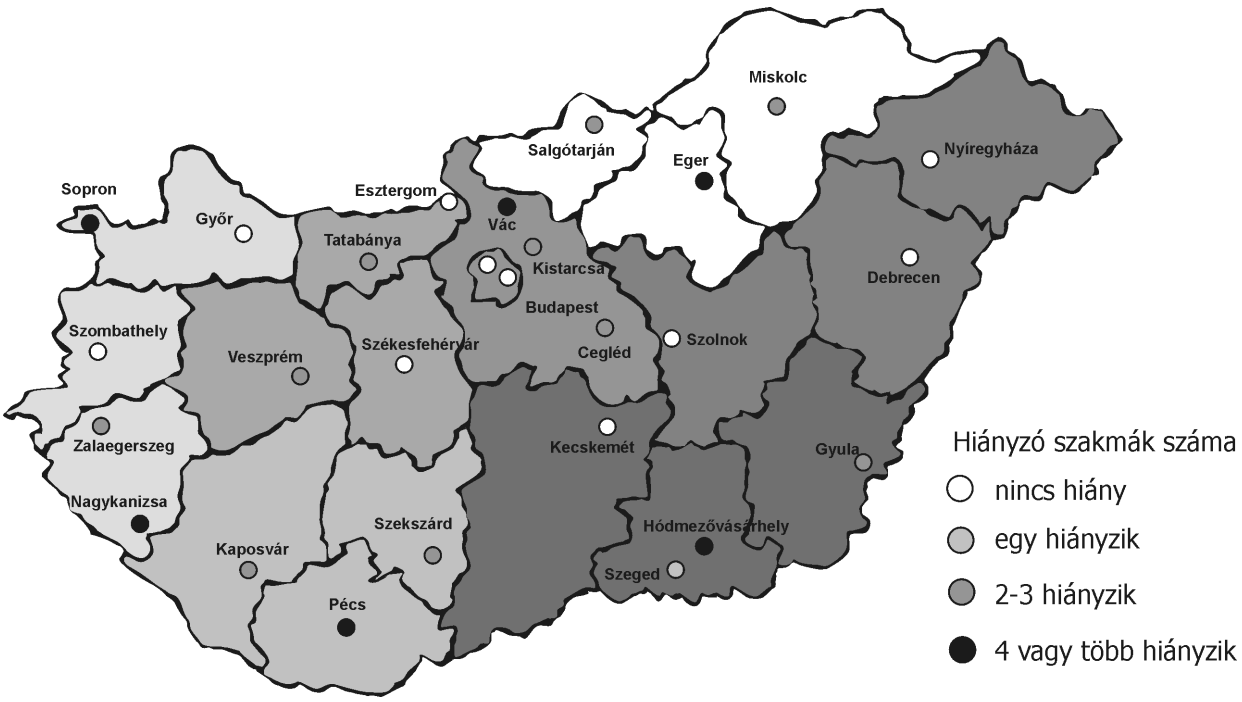
Ha a szervi elváltozások hátterében ráadásul a kockázati tényezők közül az említett, és ma már népbetegségnek számító kórokok együttese áll, mint például a hypertonia és a diabetes, a kockázat és a halálozás is extrém mértékben nőhet. A SZÉN-Programban ezért a kockázatok és betegségek egymásra hatása, együttes megjelenésük komplexitása alapján fogalmazódott meg, hogy a négy fő szervi betegséggel és a négy fő kockázattal foglalkozó szakma jelenléte mindenképpen szükséges lesz a létrejövő Érrendszeri Központokban *(4. ábra)*.

E szakmák a kardiológia, a vaszkuláris neurológia (stroke), az angiológia (perifériás érbetegségek) a nefrológia (krónikus veseelégtelenség), valamint a hipertonológia, diabetológia, lipidológia és az obezitológia. A kardiológia, a neurológia és a nefrológia külön szakvizsgát, az angiológia, a hipertonológia, a diabetológia és a lipidológia pedig az érintett szakmai-tudományos társaságok által adományozott, vizsgához kötött képesítést igényelne.

Az útviszonyok, a megközelíthetőségek, az áram, gáz, telefon/adatto-



3. ábra. **A szív és érrendszeri betegségek kockázati tényezőinek és a szervkárosodásoknak az összefüggése**



4. ábra. **Az ÉRRENDSZERI Központok Hálózatának terve Magyarországon**

vábbító szolgáltatások és a kialakult regionális, megyei társadalmi, kulturális és szociális mozgások/elfogadottságok alapján államilag tervezett póluscentrumok figyelembevételével, a SZÉN-Programban felmérésre kerültek azok a központok, ahol lehetséges lenne Érrendszeri Központokat létrehozni. Az Érrendszeri Központok kiemelt járóbeteg-szakellátást jelentenek, kapcsolódva a megfelelő sürgősségi ellátással és fekvőbeteg-gyógyintézeti háttérrel (hemodinamikai és stroke centrum, dialízisellátás). A Program készítésekor a felmérésbe az előbbiekben felsorolt nyolc orvosszakma helyzete került vizsgálatra, kiegészítve a sürgősségi és speciális fekvőbeteg-ellátással.

A felmérést követően a terv az volt, hogy az Érrendszeri Központok kialakításához a kiválasztott helyen a fenti szakmák hiányának pótlása lesz a fejlesztés. Első lépésként a meglévő szakrendelések, szakambulanciák tevékenységének a koordinálása, összhangba hozása volt azért, hogy mindegyik önálló szakma, a többi figyelembevételével kezelje a betegeket, és a betegnek ne kelljen nyolcféle tünetcsoporttal/betegséggel, nyolcféle szakrendelésre járnia. Természetesen ez az első lépés a kistérségi, alapellátási tevékenységgel való koordinált és szorosabb kapcsolatot is jelentené, tehát megkezdődött az alapellátás és a szakellátás számos ponton történő szorosabb integrálása is.

Ugyancsak megkezdődött a telemedicinális és informatikai fejlesztések alkalmazása az Érrendszeri Központok vonatkozásában. Megkezdődött a magyarországi betegségmegelőző szűrővizsgálatok és egészségfejlesztési tevékenységek összehangolása tervezése és koordinálása a Programon belül.

A 2006-2008 közötti időszakban a Program számos eredményt ért el, de nem annyit, mint ami elvárható lett volna, illetve a tervezve volt. Ennek hátterében a megfelelő társadalmi, szakmapolitikai és anyagi támogatás hiánya állt. 2008 végén újabb jelentős kormányszintű megerősítést is kapott a SZÉN-Program, így várható, hogy az Új Magyarország Fejlesztési Terv különböző programrészeiben is fellelhető lesz, és lehetőséget kap a SZÉN-Program is.

A Program továbbra is fontos és kiemelt része a szív és érrendszeri megbetegedések és halálozás csökkentésének, a kockázatok csökkentésének és számos más tevékenységgel együtt fontos része az egészséges életmódra nevelésnek is.

A SZÉN-Program Hypertonia Alprogramja az „Éljen 140/90 Hgmm alatt" Program (a Magyar Hypertonia Társaság programja a Magyar Kardiológus Társasággal együttműködve, a Novartis Hungária Kft. támogatásával), amely elérte azt, hogy a lakosság 60%-a már tud, illetve hallott róla, hogy 140/90 Hgmm alatt normális a vérnyomása. A hypertoniás betegek információval, segédanyagokkal, kapcsolatrendszerrel való ellátása, oktatása eredményezte azt, hogy két év alatt 5%-kal több magas vérnyomásban szenvedő gyógyszerrel kezelt betegnek lett 140/90 Hgmm alatti a vérnyomása (ez kb. 50 000 embert, Eger város lakosságát jelenti). Az alprogram kiemelkedő érdeme még, hogy létrejött a Magyar Hypertonia Regiszter, amely napjainkban már több mint százezer hypertoniás beteg epidemiológiai adatait tartalmazza és az epidemiológiai adatok feldolgozásával a regionális, kistérségi betegellátás, betegségmegelőzés és kockázatcsökkentés célzottabban megvalósítható.

A perifériás érbetegséget, ezáltal a cardiovascularis kockázatot is szűrő és a kiszűrt betegeket megfigyelő prog-

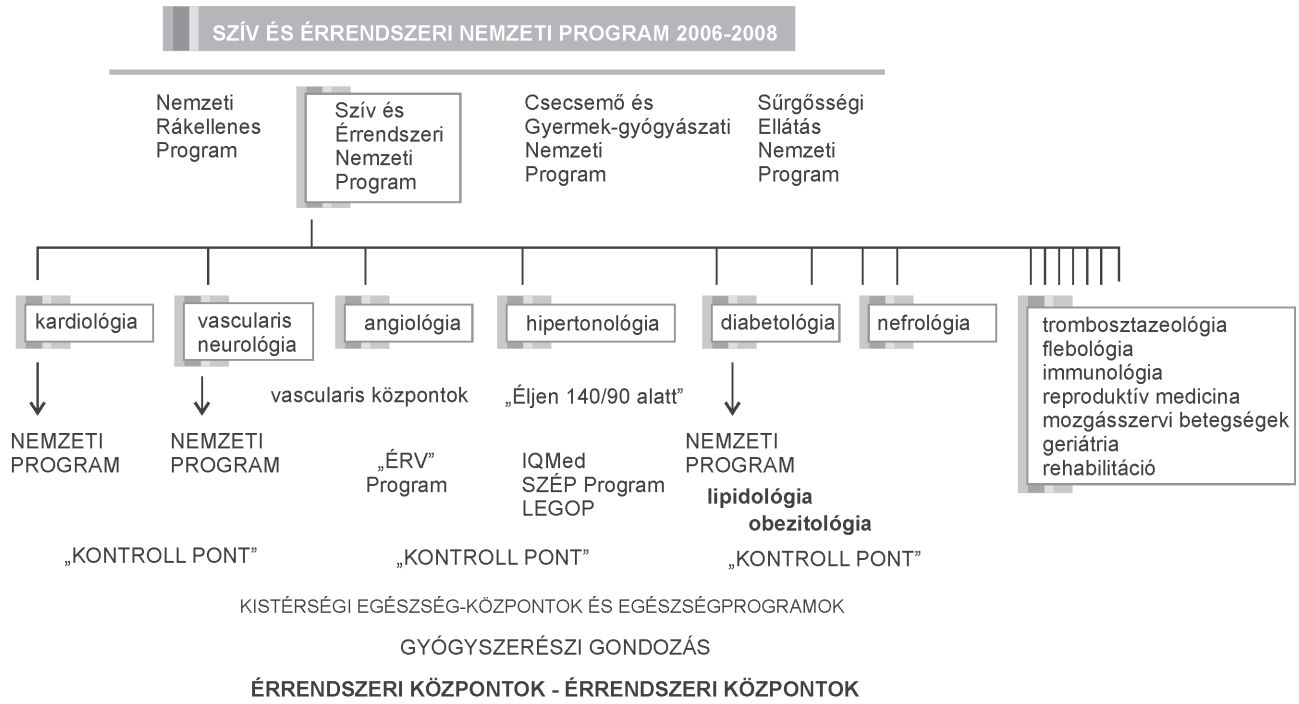
ram a SZÉN-Program angiológiai alprogramja „Ereink Védelmében" néven (ÉRV-Program, a Magyar Hypertonia Társaság programja, együttműködve a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társasággal, az EGIS Gyógyszergyár Zrt. támogatásával). A magyar lakosság kockázati állapotát mutatja, hogy több mint 20 000 hypertoniás beteg programba vételekor megállapítható volt a perifériás érbetegség 14%-os előfordulási gyakorisága, régiónként más-más aránnyal. Az ÉRV Programon belül ÉRV Központok jöttek létre Magyarországon, amelyek elsősorban a minősített Hypertonia Ellátó Helyeken működnek.

A Nemzeti Programhoz kapcsolódóan folyamatos lakossági felvilágosítás, cardiovascularis kockázatértékelés és szűrés történt. A sürgősségi ellátás nemzeti programját a MOTESZ a koordináló tevékenységének feladataként önállóan kiadta. A vércukor, a koleszterin, a vérnyomás és haskörfogat-mérést is jelentő szűrések jelentősége akkor nagy, ha sikerül mindezt közel vinni a lakossághoz, ha az egészségesek, a tünetmentes, nagykockázatú betegek jönnek el „átvilágítani" magukat. Három éven keresztül járta az országot az Egészségvonat (a Sanofi-Aventis Zrt. támogatásával). 2008-ban már Egészségkamion is indult, és olyan kockázatelemző számítógépes program is rendelkezésre állt a szűréskor, amely a szűrési eredmények alapján kockázatot becsült és grafikusan kimutatta, hogy milyen intenzitású és minőségű életmód-változtatás, mekkora kockázatcsökkentést jelent (pl. 4 kg fogyás, 4 cm-es haskörfogatcsökkenés stb.). Az IQMedicina Kft. által készített program szakértői és betegkövető programként is működik és jelentősége a betegadatok „közvetítésben" áll. A háziorvosnál, a szakrendelésen, de a kórházban is rendelkezésre állhat a beteg összes adata, amelyet egy elektronikus, adatvédett adatbázis tárol, lehetővé téve a célzottabb és pontosabb ellátást, ha a beteg és orvosa belép a programba.

A kardiológia, hipertonológia, diabetológia, angiológia és lipidológia tevékenységének koordinálására, a kardiometabolikus szindróma korszerű kezelésére jöttek létre a Kardiometabolikus Központok Magyarországon Kontroll Pont néven (a Magyar Atherosclerosis Társaság, a Magyar Diabétesz Társaság, a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Kardiológusok Társasága, a Magyar Elhízástudományi Társaság felügyeletével), a SZÉN-Program lipidológiai alprogramjaként. A Kontroll Pontokon az öt szakma munkáját már a dietetikusok komplex tevékenysége is segíti.

A SZÉN-Program obezitológiai alprogramja a gyermekkori és serdülőkori kockázatcsökkentést tűzte ki fő programjául, a mozgást ajánlva mindenkinek. A „Pöttyös Labdát Minden Elhízott Gyermek Kezébe" programmal, a gyermekkori elhízás és serdülőkori hypertonia kb. 11%-os jelenlegi gyakoriságát próbáljuk csökkenteni.

Kezdeményezés indult a Vaszkuláris Központok kialakítására is, amelyekben a vaszkuláris neurológia, az angiológia és kardiológia együttműködése valósulhat meg. Önálló SZÉN-Programként készült el a szívelégtelenség és a diabetes mellitus megelőzésére, kezelésére vonatkozó terv, valamint az időskori és a mozgásszervi betegségek programja is. Hasonlóképpen teret és szerepet kapott a „Lelki Egészség Országos Programja (LEGOP), megjelenítve azt, hogy a depresszió az egyik legveszélyesebb szív és érrendszeri betegség kockázat lehet *(5. ábra)*. Számos egyéb alprogram/nemzeti program készül mindezeken kívül, amely egy-egy részét jelenti egyben a SZÉN-Programnak (idősügy, rehabilitáció, mozgásszervi betegségek).



5. ábra. **SZÍV ÉS ÉRRENDSZERI NEMZETI PROGRAM alprogramjai**

Érrendszeri Központokból felépülő Hálózat, e köré szerveződő információs, egészségfejlesztő, betegségmegelőző tevékenység, gyógyítás és rehabilitáció, komplex betegségellátás és kockázatcsökkentés, az egészségesek és a betegek együttműködésével. Társadalmi konszenzus a szív és érrendszeri betegség kockázat és megelőzés érdekében, ez a SZÉN-Program lehetséges rövid összefoglalása. A MOTESZ saját Kongresszusának keretén belül (PRO MEDICINA) rendezte meg 2007-ben és 2008-ban a Nemzeti Egészségügyi Programok (Szív és Érrendszeri, Rákellenes, Csecsemő és Gyermekgyógyászati, Sürgősségi Betegellátás Program) eredményeinek áttekintését és a jövőbeni terveket. 2006. márciusától meghirdetésre került a Gyógyszerészi Gondozás országos programjával való együttműködés is a SZÉN-Programban.

Áttekintve a SZÉN-Programot, látható, hogy milyen fontos megtalálni azokat a helyeket, közösségi színtereket, ahol az egészségről és betegségről, a megelőzésről és az együttműködést feltételező gyógyításról betegnek és egészségesnek egyaránt beszélhetünk. 2006-tól a diabetesszel, majd a hypertoniával és most fő programként meghirdetve a metabolikus szindrómával a Gyógyszerészi Gondozás Országos Programja, a gyógyszertárban, egy speciális színteren, közvetlenül és közvetve is szorosan kapcsolódhat és kapcsolódik a SZÉN-Programhoz.

A gyógyszertárak is megjelölhetők olyan helyként (hasonlóan a közösségi házakhoz, szervezett egészségnapokhoz), ahol egészséges és beteg egyaránt megfordul, és talán nyíltabb és befogadóbb az új információkra. Ennek a lehetőségnek a kihasználása, a most 800, de később ezrekre tehető gyógyszerész által közvetített egészségnevelő és betegségmegelőző tevékenység alapvetően változtathatja meg a közvéleményt, a társadalmi megítélést az egészség „értéke” tekintetében. A Gyógyszerészi Gondozás lényege a SZÉN-Program részeként információt átadni szóban és írásban, szűrést végezni, együttműködni az alapellátás orvosával és ha kell a gyógyszerekről alap és speciális információval szolgálni.

Aktuálisan a programnak az egészségmegőrzés és betegségmegelőzés azon színtereit kell elérnie (iskola-egészségügy, foglalkozás-egészségügy), amelyek bevonása további jelentős előrelépést eredményezhet. Továbbra is kiemelt fontosságú az egészségügy szervezési/szervezeti átalakítása közepette is az Érrendszeri Központok és azok Hálózatának létrehozása, valamint szakmai feladat a szív és érrendszeri kockázatbecslés speciális magyarországi változatának (SCORE-HUN) elkészítése. Hasonló fontosságú az alapellátás-járóbeteg szakellátás és fekvőbeteg-gyógyintézet közötti elektronikus betegadat kezelés kialakítása, az „e-egészségügy” fejlesztése révén. Erre vonatkozóan már magyar és nemzetközi programok is készültek (IQ Medicina, „E-Egészségügy”/ESKI, OMRON). Mindezek megvalósításához persze nemcsak pénzre, hanem közös szándékra és akaratra is szükség van.

Ajánlott irodalom

1. A Szív és Érrendszeri betegségek megelőzésének és gyógyításának Nemzeti Programja. Szerk. Kiss I., Kapócs G., Dózsa Cs. Az Egészségügyi Minisztérium megbízásából a kiadta a MOTESZ; felelős kiadó: Rácz Jenő egészségügyi miniszter. 2006. március
2. Kiss I: A Szív és Érrendszeri Nemzeti Program – 2007. MOTESZ Magazin 2007. 3-4:35-37.

A krónikus stressz az esszenciális hypertonia kialakulásában, a rilmenidin (Tenaxum®) szerepe a stressz által kiváltott hypertonia kezelésében

Chronic stress in the development of essential hypertension – the role of rilmenidine (Tenaxum®) in the treatment of stress induced hypertension

Simonyi Gábor

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, V. Belgyógyászat-Lipidológiai Osztály, Hypertonia Decentrum és Regionális Zsíranyagcsere Központ

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (2):75-80.

ÖSSZEFOGLALÁS A hypertonia a cardiovascularis betegségek egyik önálló rizikótényezője. Kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Ezek közül a krónikus stressz a szimpatikus aktivitás fokozásán keresztül eredményezheti a magas vérnyomás kialakulását. A szimpatikus aktivitás fokozódásának jeleit elsősorban a hypertonia kezdeti – perctérfogat-fokozódással járó – szakaszában észlelhetjük. A szimpatikus aktivitás fokozódás számos káros hatást fejt ki a hemodinamikai következményeken (perctérfogat-emelkedés, tachycardia, coronaria-vazokonstrikció, proarrhythmia) túl. Számos metabolikus (inzulinrezisztencia, dyslipidaemia), strukturális és trofikus hatás (endotheldiszfunkció, vascularis hypertrophia, myocardium-hypertrophia), továbbá thromboticus és humorális (prokoaguláció, thrombocytaaggregáció-fokozódás, nátriumretenció, renin–angiotenzin–aldoszteron tengely aktiváció) folyamat indulhat el, amelyek több támadásponton károsíthatják a szervezet működését. A fokozott szimpatikus aktivitás befolyásolására számos antihypertensiv gyógyszercsoport áll rendelkezésünkre. Ide taroznak a perifériásan ható alfa- és béta-blokkolók, továbbá a centrálisan ható vegyületek. Ez utóbbiak első generációját (pl. clonidin, guanfacine, alfa-methyl-dopa) – jelentős mellékhatásprofiljuk miatt – jelenleg ritkán vagy csak szűk indikációs körben alkalmazzuk. A második generációs, centrálisan ható vegyületek közül a rilmenidine, az imidazolin-1 receptorok stimulációjának útján fejti ki kedvező hatásait a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitásával járó enyhe vagy mérsékelt hypertoniában.

Kulcsszavak: stressz, hypertonia, terápia, rilmenidine

SUMMARY Hypertension is an independent risk factor of cardiovascular diseases. Several factors contribute to its development, including chronic stress, which may induce hypertension by increasing sympathetic activity. The signs of increasing sympathetic activity can be primarily detected in the initial phase of hypertension, which is characterized by the increase in cardiac output. In addition to the hemodynamic consequences (increase in cardiac output, tachycardia, coronary vasoconstriction, proarrhythmia), the increase in sympathetic activity has many harmful effects. Numerous metabolic (insulin resistance, dyslipidemia), structural and trophic effects (endothelial dysfunction, vascular hypertrophy, myocardial hypertrophy), as well as thrombotic and humoral processes (procoagulation, enhancement of thrombocyte aggregation, sodium retention, activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis) may develop and consequently damage body functions at many targets. Several different antihypertensive drug classes are available for reducing increased sympathetic activity, including peripheral alpha and beta blockers and centrally acting drugs. First generation antihypertensive drugs with central mechanisms of action (e.g. clonidine, guanfacine, alpha-methyldopa) is currently rarely administered and only for a few indications as they have a significant adverse events profile. Among centrally acting, second generation drugs, rilmenidine stimulates imidazoline-1 receptors and thus beneficially influences mild or moderate hypertension that involves enhanced sympathetic nervous system activity.

Key words: stress, hypertension, treatment, rilmenidine

Levelezési cím:
Dr. Simonyi Gábor
Pest Megyei Flór Ferenc Kórház,
V. Belgyógyászat-Lipidológiai Osztály,
Hypertonia Decentrum és
Regionális Zsíranyagcsere Központ
2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
A hypertonia és a szimpatikus idegrendszer
A szimpatikus idegrendszer és a vérnyomás
A szimpatikus aktivitás befolyásolása
Akut stressz és pánikbetegség
Krónikus stressz és hypertonia
Környezeti hatások és a stressz
Munkahelyi megterhelés
A betegek szimpatikus és paraszimpatikus túlsúlyának meghatározása
Gyógyszeres lehetőségek sympathicotoniával járó hypertonia kezelésében
Következtetések

BEVEZETÉS

A hypertonia az egyik leggyakoribb betegség az orvoshoz fordulók körében a világon és Magyarországon. Jól ismert, hogy a magas vérnyomás a cardiovascularis betegségek egyik legjelentősebb kockázati tényezője, utóbbiaknak pedig vitathatatlan a morbiditásban, a mortalitásban betöltött szerepük. A hypertonia mortalitást fokozó kockázati szerepe jelentős, ezen túlmenően előkelő helyet foglal el a rokkantság előidézésében is (1).

A hypertoniáról tudjuk, hogy poligénes, komplex megbetegedés, előfordulása világszerte növekedik. A magas vérnyomás a felmérések szerint világszerte a felnőtt népesség kb. 25%-át érinti (2).

Epidemiológiai vizsgálatok szerint a hypertonia Európában nagyobb arányban fordul elő, mint a Észak-Amerikában (3). Az előrejelzések szerint – a jelenlegi tendenciákat figyelembe véve –, az elkövetkező 20 évben a hypertonia gyakorisága a felnőtt lakosságban 30%-ra nőhet, amely világszerte kb. 1,5 milliárd hypertoniában szenvedőt jelenthet majd.

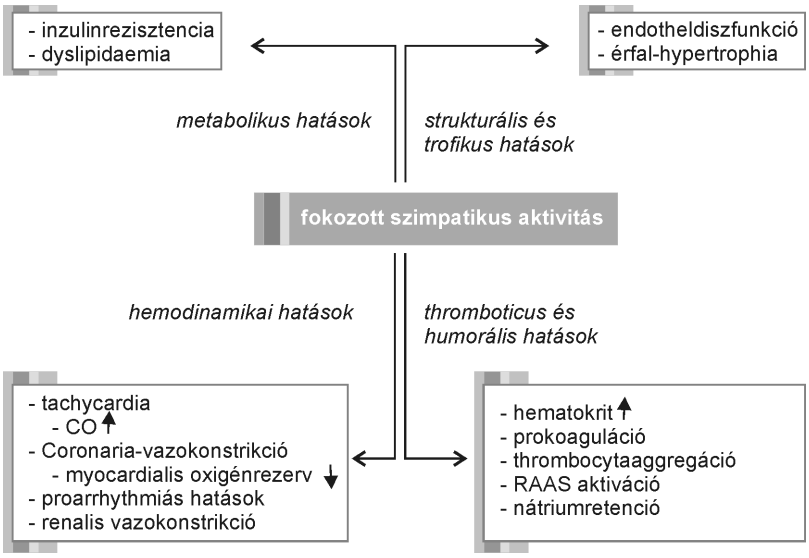
Magyarországon szórványos epidemiológiai vizsgálatok történtek csak, amelyek során részben városi, részben vidéki lakosságot vizsgáltak. A felnőtt lakosságban a hypertonia prevalenciáját 15–40%-nak becsülték. A pontos meghatározást gátolta viszont, hogy az elmúlt évtizedekben változások történtek a betegség definíciójában. Mindezek ellenére elmondható, hogy a rendelkezésre álló publikációk szerint a hypertoniaprevalencia hasonló a külföldi adatokhoz. Megjegyzendő, hogy az elhízás járványszerű terjedésével a hypertonia gyakorisága – a diabetes mellitushoz hasonlóan – hazánkban is növekedni fog az elkövetkezendő évtizedekben (4).

A HYPERTONIA ÉS A SZIMPATIKUS IDEGRENDSZER

A hypertonia szerteágazó patogenezisében többek között fontos szerepet játszik az endotheldiszfunkció, a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása és a szimpatikus idegrendszer (SNS) túlzott működése.

Az SNS szinte valamennyi élettani folyamatban részt vesz, felelős a fiziológiás stresszre adott válaszokért is. A szimpatikus idegrendszer a vérnyomást rövid és hossszabb távon is szabályozhatja a különböző hatások eredőjeként. Az SNS aktivitása hatással van a vérnyomás szabályozásban részt vevő szervekre, mint például a vesére, a szívre, a mellékvesére és az érrendszerre is *(1. ábra)* (5).

Kevéssé ismert, de fontos tényező az SNS-aktivitás pozitív összefüggése a testtömegindexszel (BMI). Az SNS-hiperaktivitás növeli a szívfrekvenciát és a perifériás vascularis ellenállást, végső soron pedig a vérnyomást. *Landsberg* szerint az elhízás által kiváltott szimpatikusaktivitás-fokozódás egy olyan kompenzáló mechanizmus, amellyel a szervezet növeli a nyugalmi anyagcseréjét, és ez a testtömeg-csökkenés irányába hat; viszont a szimpatikus idegrendszer fokozott működése miatt kialakuló hypertonia az ára ennek a testtömeg-csökkenés irányába ható metabolikus hatásnak (6).



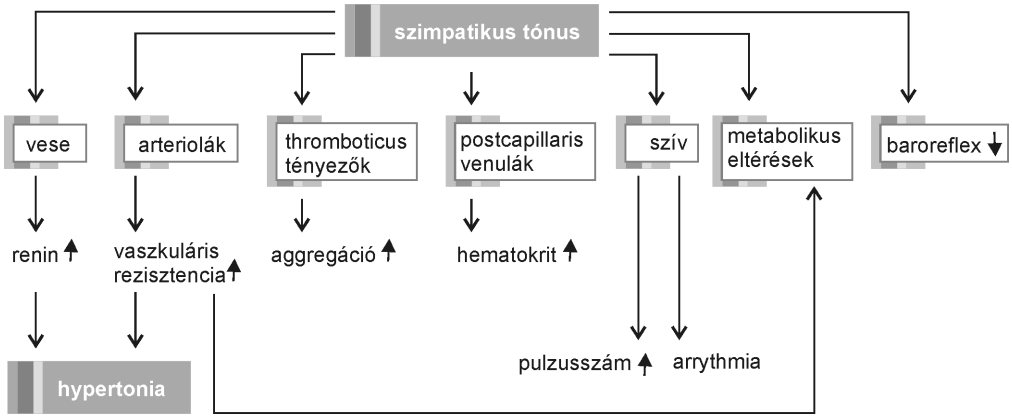
1. ábra. **A fokozott szimpatikus aktivitás metabolikus, strukturális, hemodinamikai, humorális és thromboticus hatásai**

A SZIMPATIKUS IDEGRENDSZER ÉS A VÉRNYOMÁS

A stresszreakció kialakulása a törzsfejlődés folyamán alapvető fontosságú volt a túlélés szempontjából, a veszélyes helyzetek és környezeti hatások elleni védekezés folyamán. Hatása a túlélésben közismert: kritikus helyzetben a túlélést biztosíthatja (menekülés, vagy harc, Canon–féle vészreakció). A stressz hormonális és idegi hatásokat indít el, amelyek közül a szimpatikus idegrendszeri hatások dominálnak. Az akut stressz, mint például a félelem vagy feszültség, rendszerint átmeneti, gyorsan kialakuló és nagyfokú vérnyomás-emelkedést, továbbá szívfrekvencia-növekedést eredményez.

Ismert az essentialis hypertonia és a fokozott szimpatikus aktivitás kapcsolata, amely számos mechanizmust vesz igénybe. A nyúltvelőben elhelyezkedő rostralis ventrolateralis mag (RVLM) a vérnyomás szabályozásának fő központja, amely a vazomotor centrum. Az emóciók és a stressz befolyásolja alapvetően a szimpatikus idegrendszer működését. A szimpatikus aktivitásban számos más struktúra is részt vesz (nuccleus ambiguus, hypothalamicus régiók). Tudjuk, hogy a szimpatikus aktivitás jellegzetes napszaki ingadozást mutat.

Alvás alatt jellemző a vagushatás fokozódása, a szimpatikus hatások visszaszorulása, míg ébredéskor, majd azt követően jelentősen fokozódik a szimpatikus idegrendszer aktivitása. Ilyenkor nő a szívfrekvencia, a vérnyomás és a hőmérséklet. A reggeli sympathicotoniával magyarázhatók az ilyenkor halmozódó vascularis események (myocardialis infarctus, hirtelen



2. ábra. **A fokozott szimpatikus tónus következményei**

halál). Jellemző még a szimpatikus aktivitás évszakos ingadozása is *(2. ábra)*.

A SZIMPATIKUS AKTIVITÁS BEFOLYÁSOLÁSA

Több receptoron keresztül, számos vegyület befolyásolhatja a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást. Az egyik ilyen az alfa-2-receptor, amely preganglionálisan helyezkedik el. Ingerlése csökkenti a szimpatikus tónust és így a vérnyomást. A béta-2-receptor és az angiotenzin-II-receptor ingerlése viszont fokozza a szimpatikus tónust, ezért a vérnyomáscsökkentő hatás eléréséhez, az alfa-2-receptorokkal szemben, gátló hatású vegyületekre van szükségünk.

Az elmúlt évtizedekben a centrálisan ható vérnyomáscsökkentők, mint például a clonidine, a guanfacine, és az alfa-methyldopa voltak széles körben használt gyógyszerek. Tekintettel nem kívánatos mellékhatásaikra, fokozatosan visszaszorultak, és jelenleg nem ajánljuk adásukat, mint első vonalbeli szereket.

A vérnyomás szabályozás szempontjából talán a legfontosabb az imidazolin I_1-receptor. Az imidazolinreceptorok központi idegrendszeri (főleg a rostroventrolateralis medullában) stimulációja perifériás vazodilatációhoz vezet (7) *(3. ábra)*. Az ehhez a receptorhoz kötődő gyógyszerek (rilmenidine, moxonidine és részben a clonidine) stimuláló hatásuk (agonisták) útján – a perctérfogat lényegi változása nélkül – vezetnek a perifériás ellenállás csökkenéséhez.

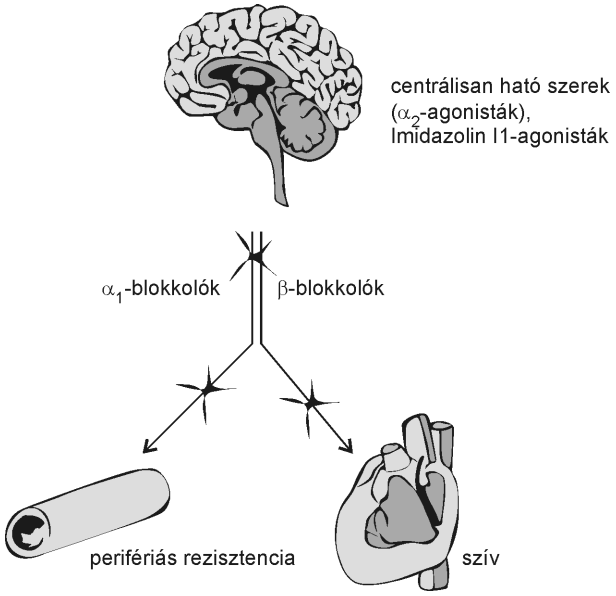
AKUT STRESSZ ÉS PÁNIKBETEGSÉG

A hypertoniás betegek gyakori panasza a palpitatio, a fejfájás vagy a szédülés, amelyek a pszichés feszültség tünetei is lehetnek. A pánikrohamok gyakoriak a népességben, ezen belül a hypertoniás betegekben. A pánikrohamok során hirtelen emelkedik a vérnyomás és a szívfrekvencia.

KRÓNIKUS STRESSZ ÉS HYPERTONIA

A krónikus stressz szerepe a hypertonia kialakulásában kevésbé tisztázott, lényegében azért is, mert a krónikus stressz fogalmát igen nehéz definiálni. A stressz megélése nagyfokban szubjektív, továbbá ami az egyik embernek stresszt okoz, a másiknak viszont nem.

Ismert, hogy a szimpatikus idegrendszeri aktivitás tartós fokozódása számos cardiovascularis következménnyel jár: hypertonia, szívelégtelenség, myocardialis ischaemia, malignus ritmuszavarok stb. (8).



3. ábra. **A szimpatikus idegrendszer aktivitását moduláló gyógyszerek**

A megnövekedett SNS-aktivitás felelős a cardiovascularis remodelling kialakulásáért is, beleértve a balkamrahypertrophiát, a véredények simaizmainak hypertrophiáját (9, 10), továbbá életveszélyes kamrai tachycardiák kialakulását is eredményezhetik (11). A fokozott szimpatikus aktivitással és a csökkent vagustónussal kísért autonóm idegrendszer egyensúlyzavara független és meghatározó kockázati tényezője a cardiovascularis eseményeknek, beleértve a hirtelen szívhalált (12).

A szimpatikus idegrendszeri túlsúly gyógyszeres befolyásolása potenciálisan védő hatást fejt ki a fenti káros hatásokkal szemben. Az SNS-aktivitást befolyásolhatjuk a központi idegrendszer szintjén is. Ilyen hatásmóddal működtek az első generációs központi hatású antihypertensiv szerek, mint például a clonidine, amely hatásos szimpatolitikus gyógyszernek bizonyult (13). A clonidine gátolja a ventrolateralis medullában található szimpatoexcitatorikus neuronokat az alfa-2-adrenoreceptorokon keresztül. Megjegyzendő, hogy e gyógyszercsoportba tartozó készítmények alkalmazása esetén gyakran jelentkeznek központi idegrendszeri mellékhatások, mint pl. szedatív hatás, szájszáradás, amelyek miatt visszaszorult klinikai alkalmazásuk.

A második generációs centrálisan ható gyógyszercsoportba tartozik a rilmenidine, amely 1-2 mg-os napi adagban az előbbi mellékhatásoktól mentesen biztonságosan alkalmazható gyógyszer. Az antihypertensiv hatásain túlmenően a centrálisan kialakult ritmuszavarok esetében a rilmenidine antiaritmiás és antiischaemiás hatást is kifejt (13). Mindezeket állatkísérletes modellekben bizonyították; a rilmenidine csökkentette a centrálisan kiváltott súlyos ventricularis tachyarrhythmiákat a szimpatikus aktivitás szintjének csökkentése útján, a centrális imidazolin receptorokon keresztül (14-17).

A fokozott szimpatikus aktivitás – amely rendszerint mentalis és pszichés stressz hatására alakult ki – fokozza a mortalitást myocardialis infarctusban és az arrhythmiák kialakulásának esélyét ischaemiás szívbetegségben szenvedők esetében (18).

Az előbb említettekből következik, hogy amennyiben mérsékeljük a fokozott szimpatikus aktivitást, úgy az kedvező hatást gyakorolhat a fenti állapotokra is (19). Egy vizsgálatban az atenololt a hasonlították össze a rilmenidinnel, hogy hypertoniásokban pszichés és mentális stresszre milyen hatást fejtenek ki. Az eredmények azt igazolták, hogy mindkét gyógyszer hasonló antihypertensiv hatást fejtett ki nyugalomban, mentalis stressz és fizikai terhelés alatt (19).

Castro és mtsai azt találták, hogy a rilmenidine legkisebb antihypertensiv dózisa felének (0,5 mg) egyszeri adásával megelőzhető a mentális stressz által kiváltott vérnyomás- és pulzusszám-emelkedés (20).

KÖRNYEZETI HATÁSOK ÉS A STRESSZ

Bizonyítékok szolgálnak arra, hogy lepusztult, szegény környezetben élők, illetve egy jobb környékről rosszabb környékre költözők esetében is emelkedik a vérnyomás. A személyiség (mint például a rosszindulatú vagy az állandóan valahová siető) is nagyfokban befolyásolja a környezeti hatásokra adott válaszokat. Vizsgálatok szerint a 2001. szeptember 11-i amerikai terrortámadás után az egész Egyesült Államok 4 nagyvárosának 427 hypertoniás betegében végzett telemonitorozás szerint 2 Hgmm-rel megemelkedett a vérnyomás szeptember végéig (21).

MUNKAHELYI MEGTERHELÉS

A krónikus stressz legjobban tanulmányozott formája a munkahelyi megterhelés. Férfiak esetében, nagy munkahelyi megterhelés során a vérnyomás-emelkedést nemcsak a munkahelyen észlelték, hanem otthon és alvás alatt is, ami azt mutatja, hogy a krónikus stressz a napi vérnyomásprofilt egy magasabb szintre állítja be, amelyet 24 órás vérnyomás-monitorozással lehet igazolni. Nők esetében e hatások kevésbé kifejezettek voltak (22).

A BETEGEK SZIMPATIKUS ÉS PARASZIMPATIKUS TÚLSÚLYÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A mindennapi gyakorlatban fontos kérdés, hogy betegünk esetében fennáll-e a szimpatikus tónusfokozódás. Legelőször fontos kizárni a pheochromocytoma és a hyperthyreosis fennállásának lehetőségét. A hypertonia első fázisát rendszerint a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása kíséri, amely hyperkinetikus keringéssel, emelkedett perctérfogattal jár.

Opavsky és munkatársai (23) kidolgoztak a mindennapi gyakorlatban könnyen kitölthető tesztet, amellyel meghatározhatjuk, hogy betegünk sympathicotoniás-e *(1. táblázat)*. A kérdéseket a szimpatikus idegrendszeri hatások (sympathicotonia vagy vagotonia) jellegzetes tünetei, panaszai alapján állították össze. A válaszok összegzése után kapjuk meg, hogy betegünk dominálóan az egyik vagy a másik kategóriába esik-e. Természetesen az eredmény nem lehet mindent kizáró, de segítségével a mindennapi gyakorlatban, közelítő jelleggel felmérhetjük betegünk autonóm idegrendszeri statusát, amely nagy segítséget adhat a gyógyszer megválasztásában is.

GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEK SYMPATHICOTONIÁVAL JÁRÓ HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN

A második generációs, centrálisan ható gyógyszer, a rilmenidine (I_1-receptor-agonista) dózisfüggő módon, hatékonyan csökkenti a szimpatikus idegrendszeri aktivitást az agytörzsi, a perifériás és a renalis I_1-imidazolin-receptorokon kifejtett agonista hatás miatt, ezáltal csökkenti mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást, amely hatás 24 órásnak bizonyult *(4. ábra)*.

A rilmenidine úgy tartja fenn antihypertensiv hatását, hogy csökkenti a teljes perifériás ellenállást, és eközben nem változik a perctérfogat. Nem okoz szívizomkontraktilitás-változást és idősekben orthostaticus hypotoniát sem, továbbá nem befolyásolja a szívfrekvencia terhelésfüggő változását sem, valamint bizonyítottan fokozza a baroreceptor-reflex szenzitivitását (24).

1. táblázat. **Kérdőív az autonóm funkciók feltérképezéséhez**

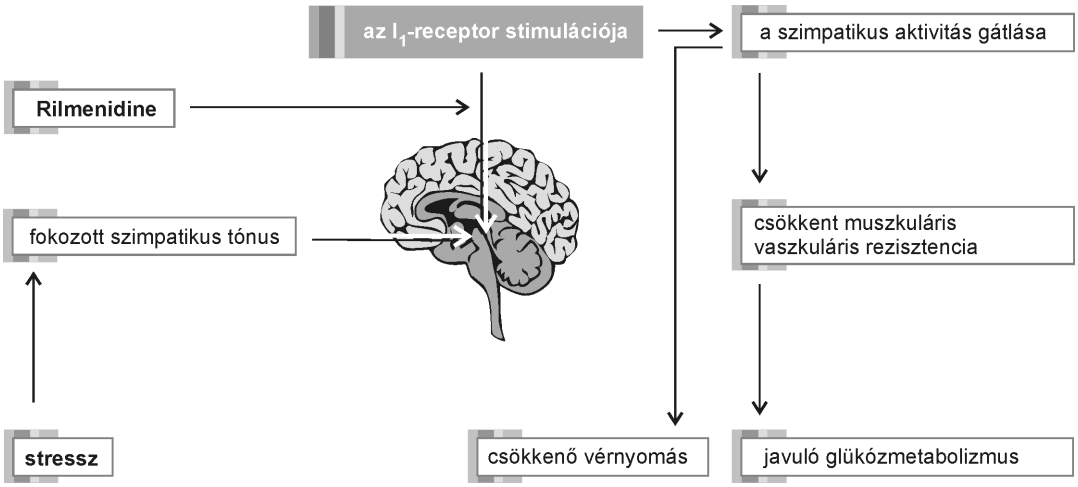
A kérdőív azokat a könnyen azonosítható jellemzőket öleli fel, amelyek segítségével fiziológiai és/vagy farmakológiai szempontból könnyen megkülönböztethető a szimpatikus, illetve paraszimpatikus idegrendszer hatásának túlsúlya.
Az „A" betűvel jelölt válaszcsoport esetén a szimpatikus hatás, a „B" betűvel jelölt válaszcsoport esetén pedig a paraszimpatikus hatás érvényesül.

	A	**B**
A páciens keze általában	[ ] hideg	[ ] meleg
A páciens szája	[ ] gyakran száraz	[ ] sok nyálat tartalmaz
A páciens vérnyomása	[ ] magasabb	[ ] alacsonyabb
A páciens bőre inkább	[ ] száraz	[ ] izzadt
A páciens tömege	[ ] könnyen fogy	[ ] könnyen hízik
Ájulás előfordulása	[ ] soha vagy nagyon ritkán	[ ] ismételten
A páciens hajlamos	[ ] székrekedésre	[ ] hasmenésre
Idegesség esetén a páciens keze	[ ] remeg	[ ] nem remeg
A páciens heves szívdobogásra panaszkodik	[ ] gyakran	[ ] soha
A páciens inkább	[ ] sápadt	[ ] kipirult
Belülről a páciens	[ ] feszültséget érez	[ ] nyugalmat érez
Idegesség után a páciens	[ ] étvágytalan	[ ] nagyobb étvágyú
A páciens	[ ] nehezen alszik el	[ ] könnyen alszik el
A páciens szeme	[ ] nagyon ritkán könnyezik	[ ] gyakran könnyezik
A magas hőmérsékletet a páciens	[ ] rosszul viseli	[ ] jól viseli
A hideget a páciens	[ ] jól viseli	[ ] rosszul viseli

A VÁLASZOK TÚLSÚLYA:
„A" válaszok – a szimpatikus idegrendszer hatása van túlsúlyban (..... válasz)
„B" válaszok – a paraszimpatikus idegrendszer hatása van túlsúlyban (..... válasz)

KÖVETKEZTETÉSEK

A hypertonia kialakulásához hozzájárulhat a krónikus stressz, amely a szimpatikus aktivitás fokozása útján fejti ki káros hatásait. Főleg a hypertonia kezdeti stádiumában figyelhetők meg a fokozott szimpatikus aktivitás tünetei. A fokozott szimpatikus aktivitás befolyásolására több perifériásan és centrálisan ható gyógyszercsoportot fejlesztettek ki. A centrálisan ható első generációs vegyületek – mellékhatásaik miatt – visszaszorultak a mindennapos gyakorlatban. A második generációs, imidazolin-I_1-receptor-agonista rilmenidine érdemi mellékhatások nélkül, hatásosan alkalmazható enyhe és mérsékelt hypertoniában, amikor fokozott szimpatikus aktivitásra utaló jeleket észlelünk.



4. ábra. **A rilmenidine hatása a stressz indukált fokozott szimpatikus aktivitásra**

Irodalom

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360:1347-1360.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365:217–223.

3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289:2363–2369.
4. Farsang Cs (szerk.). A hypertonia kézikönyve. Medintel 2000, 13-41.
5. Farsang Cs (szerk.). A hypertonia kézikönyve. Medintel 2000, 57-59.
6. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 1986; 61:1081-1090.
7. Ernsberger P, Damon TH, Graff LM, Schafer SG, Christen MO. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I_1-imidazoline sites. J Pharmacol Exp Ther 1993; 264:172–182.
8. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J Hypertens 2000; 13(6 Pt 2):112S-122S.
9. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. Circulation 2003; 108:560-565.
10. Julius S, Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertensihypertension, heart failure and diabetes. Blood Press 1998; 3(Suppl):5–13.
11. Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythogenesis: the enduring and the new. Curr Opin Cardiol 2004; 19:2-11.
12. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. Mayo Clin Proc 2002; 77:45-54.
13. Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. Drugs 1999; 58:799-812.
14. Roegel JC, Yannoulis N, De Jong W, Monassier L, Feldman J, Bousquet P. Inhibition of centrally induced ventricular arrhythmias by rilmenidine and idazoxan in rabbits. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1996; 354:598-605.
15. Poisson D, Christen MO, Sannajust F. Protective effects of I(1)- antihypertensive agent moxonidine against neurogenic cardiac arrhythmias in halothane-anesthetized rabbits. J Pharmacol Exp Therap 2000; 293:929-938.
16. Mammoto T, Kamibayashi T, Hayashi Y, Yamatodani A, Takada K, Yoshiya I. Antiarrhythmic action of rilmenidine on adrenaline-induced arrhythmia via central imidazoline receptors in halothane-anaesthetized dogs. Br J Pharmacol 1996; 117:1744-1748.
17. Hayashi Y, Kamibayashi T, Maze M, et al. Role of imidazolinepreferring receptors in the genesis of epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized dogs. Anesthesiology 1993;78:524–530.
18. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999; 99:2192-2217.
19. Panfilov V, Morris AD, Donnelly R, Scemama M, Reid JL. The effects of rilmenidine and atenolol on mental stress, dynamic exercise and autonomic function in mild to moderate hypertension. Br J Clin Pharmacol 1995; 40:563-569.
20. Teixeira de Castro RR, Tibiriçá E, de Oliveira MA, Moreira PB, Catelli MF, Rocha NN, Nóbrega AC. Reduced hemodynamic responses to physical and mental stress under low-dose rilmenidine in healthy subjects. Cardiovasc Drugs Ther. 2006 Apr; 20(2):129-34.
21. Gerin W, Chaplin W, Schwartz JE, Holland J, Alter R, Wheeler R, Duong D, Pickering TG.. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. J Hypertens 2005 Feb; 23(2):279-84.
22. Tanja GM, Vrijkotte; Lorenz JP van Doornen, Eco J. C. de Geus. Effects of Work Stress on Ambulatory Blood Pressure, Heart Rate, and Heart Rate Variability. Hypertension 2000; 35:880-886.
23. Opavský J: Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie Galén, 1. vyd., Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1988; 118:159-278.
24. Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. Amer J Hypertens 2001; 14:322S-324S
25. van Zwieten PA. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. J Hypertens 1997; 15:117-125.

Az Amlodipint és Lisinoprilt tartalmazó Fix gyógyszer-kombináció (Lisonorm®) hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata ESSentialis hypertoniás betegeken (ALFESS)

The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSential hypertension (ALFESS study)

Farsang Csaba[1], Ábrahám György[2], Kovács Péter[3], Karányi Zsolt[3], Ofner Péter[4]
[1]*Főv. Szt. Imre Kórház, Budapest*
[2]*Szent-Györgyi Albert Egyetem, Szeged,*
[3]*DEOEC, Debrecen,*
[4]*Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest*

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (3):81-87.

ÖSSZEFOGLALÁS *A vizsgálat célja:* Az amlodipint és lisinoprilt fix dózisban tartalmazó kombinációs készítmény (Lisonorm®) hatékonyságának kiértékelése a rendelői és ABPM vérnyomásmérések (a systolés és diastolés vérnyomásértékek csökkenése) alapján, valamint a Lisonorm® készítmény biztonságosságának, tolerabilitásának és a betegek életminőségének és terápiahűségének (compliance) vizsgálata.
Betegek és módszerek: Nyílt, prospektív, multicentrikus, III. fázisú klinikai farmakológiai vizsgálat történt 121 (életkor ≥55 év) primer, I. vagy II. fokú hypertoniás járóbetegek bevonásával, akiknek az előzetes Ca-antagonista és/vagy ACE-gátló kezelése nem volt megfelelő hatékonyságú. A vérnyomást validált higanyos vérnyomásmérővel és Meditech ABPM alkalmazásával mértük. A Lisonorm® tablettát a betegek reggel vették be. Ha a vérnyomás nem normalizálódott (általában 140/90 Hgmm-nél, nagy cardiovascularis kockázatú beteg esetén 130/80 Hgmm-nél magasabb volt), akkor a napi adagot 2 tablettára növeltük. A Lisonorm® kezelést a betegek 12 héten át kapták. Amennyiben az 56. napon a vérnyomás nem érte el a célértéket, a kezelést napi 12,5 mg hidroklorotiaziddal egészítettük ki. A terápiahűséget a fel nem használt, visszahozott tabletták számával, az életminőséget validált kérdőív segítségével határoztuk meg.
Eredmények: A hatásosság összes parameterei (rendelői vérnyomás, ABPM, QOL) szignifikánsan javultak a Lisonorm®-mal történt 12 hetes kezelési periódus végére az *intention-to treat* és a *per protokoll* populáció adatai alapján egyaránt. A Lisonorm® napi adagját a betegek 31,9%-ában kellett 2 tablettára növelni. Súlyos nemkívánatos eseményt nem tapasztaltunk, nemkívánatos esemény a betegek 8,26%-ában jelentkezett, s csak 2,7%-ban voltak ezek a kezeléssel kapcsolatosak. A Lisonorm® kezelés jól tolerálható volt, a betegek 94%-ában kiválónak minősítettük.
Megbeszélés: A Lisonorm® kezelés hatékonyan és biztonságosan alkalmazható olyan hypertoniás betegeknek, akik vérnyomását ACE-gátló és/vagy kalciumantagonista terápia nem normalizálta.

Kulcsszavak: amlodipin-lisinopril fix kombináció, hypertonia, kezelés, ALFESS tanulmány

SUMMARY Study on the effectiveness and safety of the fix combination (Lisonorm®) containing amlodipine (5 mg) and lisinopril (10 mg) in patients with primary (essential) hypertension (ALFESS)
Objectives: Effectiveness of the fix combination of amlodipine and lisinopril (Lisonorm) in decreasing systolic and diastolic office blood pressure of patients with (grade I or II) primary hypertension previously unsuccessfully treated by a calcium antagonist and/or an

Levelezési cím:
Prof. Dr. Farsang Csaba
Főv. Szt. Imre Kórház Kardiometabolikus Centrum, 1115 Budapest XI. Tétényi u. 12-16
Tel: 464 8722
E-mail: hunghyp@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
A vizsgálat célja
Betegek és módszerek
Eredmények
- A vérnyomás és a pulzusszám változása
- A vérnyomás változása ABPM-mel követve
- A vizsgálat során alkalmazott dózisok
- A kezelés hatásosságának elemzése
- Az életminőségre gyakorolt hatás
- A kezelés tolerálhatósága
- Nemkívánatos események
- EKG-változások

Az ALFESS vizsgálat eredményeit összefoglaló következtetések

ACE-inhibitor. Safety and tolerability of Lisonorm therapy and patients' compliance and the effects on Lisonorm on the quality of life (QOL) of patients were also investigated.
Patients and methods: Open, prospective, multicenter, phase III study involved 121 patients (age ≥55 yrs) with primary hypertension, grade I or II, in whom previous antihypertensive treatment with ACE-inhibitor and/or a calcium antagonist did not normalise blood pressure. Office blood pressure was measured by validated sphygmomanometry and ABPM (Meditech, Hungary). Lisonorm was administered o.d. in the morning for 12 weeks. If blood pressure was not normalised (blood pressure ≥140/90 mmHg, in high risk patients ≥130/80 mm Hg), the daily dose was increase to 2 tablets, and on the 56th day hydrochlorothiazide could be added. Compliance was assessed by counting returned tablets and QOL by validated questionnaire.
Results: All parameters describing effectiveness (office blood pressure, ABPM, QOL) improved significantly by the end of the 12 week Lisonorm® therapy. These changes were significant either in intention-to-treat or in per-protocol population. It was necessary to increase the daily dose to 2 tbl. only in 31.9% of patients. As compared to previous treatment Lisonorm® therapy was significantly better: this treatment was found to be effective in 92% of patients. Serious AEs were not found. Adverse events were noted in only a few (8.26%) patients, and in 2,7% were related to the treatment. Lisonorm® therapy was well tolerated as in 94% it was assessed as excellent.
Conclusions: Lisonorm therapy can effectively and safely be given to hypertensive patients whose blood pressure was not normalised by ACE-inhibitor and/or calcium antagonist therapy.

Key words: amlodipine and lisinopril fix combination, hypertension, ALLFESS study

BEVEZETÉS

A Lisonorm® tabletta 5 mg amlodipint és 10 mg lisinoprilt tartalmazó „fix-gyógyszerkombináció" törzskönyvezett és forgalomban lévő antihypertensiv gyógyszerkészítmény.

A kombináció *amlodipin* összetevője tartós hatású harmadik generációs, a dihidropiridin-csoportba tartozó kalcium-antagonista. A sejtmembrán lassú kalciumcsatornáinak blokkolásával gátolja a kalcium beáramlását a sejtmembránon át a szívizom- és érfali simaizomsejtekbe. Hatására csökken az erek (arteriolák) simaizomtónusa, csökken a perifériás ellenállás, amely csökkenti a vérnyomást. A perifériás arteriolák dilatációja, a szív utóterhelésének (afterload) csökkentése révén antianginás hatást is kifejt. Mivel nem okoz reflex tachycardiát, a szívizom energiafelhasználása és oxigénigénye csökken. Feltehetően tágítja a koszorúereket (arteriákat és arteriolákat) is, mind az egészséges, mind az ischaemiás területeken. A koszorúerek dilatációja növeli a szívizomzat oxigénellátását. Az amlodipin napi egyszeri adagja több mint 24 órán át klinikailag jelentősen csökkenti a vérnyomást. A hatás lassan alakul ki, ezért hypotonia kialakulása nem valószínű. Antiischaemiás hatása következtében angina pectorisban növeli a beteg terhelhetőségét, csökkenti az anginás rohamok gyakoriságát és a nitroglycerin-szükségletet. Nincsenek káros metabolikus hatásai, nem befolyásolja a lipidszinteket és a szénhidrát-anyagcserét, ezért diabeteses betegek is szedhetik.

Primer vagy renalis hypertoniában monoterápiában vagy kombinációban más vérnyomáscsökkentőkkel, így ACE-gátlókkal, béta-blokkolókkal, diuretikumokkal javasolt alkalmazása (1-3). Mellékhatásai rendszerint enyhék és átmenetiek, fejfájás, lábszároedema, fáradékonyság, aluszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, arckipirulás, palpitáció és szédülés, valamint bélműködés változás, arthralgia fordulhat elő.

A kombináció *lisinopril* komponense szulfhidrilcsoportot nem tartalmazó angiotenzinkonvertáló enzimet (ACE) gátló szer, kémiailag az enalaprilát lizinanalógja. A lisinopril nem prodrug, aktivitásához biotranszformációt nem igényel. A lisinopril egyszeri dózisa hatására a plazma ACE-aktivitása, valamint angiotenzin-II- és aldoszteronkoncentrációja csökken, a plazma reninaktivitása és angiotenzin-I-koncentrációja emelkedik. A vérnyomáscsökkentő hatáshoz a vazodilatátor bradikinin akkumulációja is hozzájárul. A lisinopril a szervezetből változatlan formában ürül jórészt a vesén át a vizelettel. A lisinopril renalis clearance időskorúak esetében csökken.

Primer hypertoniában a lisinopril 5–80 mg-os dózisokban szignifikánsan, 24 órán túl is csökkenti mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást. ABPM vizsgálatokban is megerősítették a lisinopril 24 órás hatékonyságát napi egyszeri adagolás mellett. A lisinopril jól tolerálható, mellékhatásai többnyire enyhék és átmenetiek, mint például a szédülés, fejfájás, hányinger, hasmenés, gyengeség, köhögés. Hypovolaemia esetén az első dózist követő orthostatikus hatásra lehet számítani. Más antihypertensiv szerekkel (thiazid diuretikumok, Ca-csatorna-blokkolók, béta-blokkolók) jól kombinálható.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a hypertoniás betegeknek csak kb. egyharmada válik normotoniássá, ha a kezelést monoterápiával folytatjuk. Két, hatásmechanizmusukban egymást kiegészítő hatóanyag alkalmazása esetén az antihypertensiv hatások egymást erősítik, additív vagy potencírozó szinergizmus jelentkezhet, így a megfelelően választott két szer kombinációjával a hypertoniás betegek többsége (60–80%-uk) normotenzívvé tehető.

Az ACE-gátló és a tartós hatású Ca-csatorna-blokkoló kombinációja kedvező a rizikófaktorok és szervkárosodások csökkentése szempontjából (4-5). A kombinációval a vérnyomáskontroll mértékétől független, azt meghaladó célszervvédelem igazolódott mind a balkamra-hypertrophia, mind a carotis intima-media távolság tekintetében. Az ASCOT BPLA tanulmányban az ACE-gátló Ca-csatorna-blokkoló kombináció mellett szignifikánsan alacsonyabb volt az új 2-es típusú diabetes incidenciája, mint béta-blokkoló–diuretikum kombináció esetében (6). A közelmúltban publikált ACCOMPLISH tanulmány alapján a kombináció kedvező hatásai igazolódtak a cardiovascularis események csökkentése szempontjából is (7).

A kombinációban alkalmazott hatóanyagokat kisebb dózisban lehet alkalmazni, mintha az egyiket vagy másikat

monoterápiában adagolnánk, így az egyes összetevőkre jellemző mellékhatások kialakulásának esélye csökken. Kedvező kombináció esetén a két szer mellékhatása(i) egymást semlegesíthetik: pl. az ACE-gátlók csökkentik a dihidropiridin-típusú kalciumantagonisták leggyakoribb mellékhatása, a lábszároedema gyakoriságát és súlyosságát (8). A hosszú hatástartamú hatóanyagok fix dózisú kombinációi az individuális hatóanyagok farmakokinetikai sajátságai alapján lehetővé teszik a kombinációk napi egyszeri adagolását, illetve a kettő helyett csupán egy tabletta szedése a betegek kezeléssel kapcsolatos terápiahűségét (compliance-t) is bizonyítottan javítja. Mind az Amerikai (1), illetve Európai (2), mind a Magyar Hypertonia Társaság (3) kezelési útmutatóikban a hypertonia kezelésére elsőként választható készítmények közé sorolják a hatékony, és a betegek túlnyomó többségében alkalmazható Ca-csatorna blokkolók és ACE-gátlók kombinációit.

A Lisonorm® farmakokinetikai sajátságaikban hasonló, két hosszú hatástartamú hatóanyag, az amlodipin és lisinopril, fix kombinációja. A hypertonia okozta szervkárosodások (balkamra-hypertrophia, renalis parenchyma károsodás, érfali remodelling) kivédésére, illetve a már kialakult szervkárosodások visszafejlesztésére vagy további súlyosbodásuk és ezek szövődményeinek meggátlására a kombináció mindkét komponense bizonyítottan alkalmas, s együttadásuk esetén hatékonyságuk fokozódik. A különösen nagyobb dózisban (10 mg) adott amlodipin mellékhatása a bokaoedema, ACE-gátló (lisinopril) kombinálásával csökkenthető.

A fentiekben felsorolt előnyök következtében a mindennapi hazai orvosi gyakorlat során már a '90-es évek végére az ACE-gátlók és Ca-antagonisták váltak a két leggyakrabban (egymással is) kombinált készítményekké. A *„Hypertoniában adott AMlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiaként"* (*HAMLET*) vizsgálat igazolta, hogy a két készítmény kombinációja a csúcshatás becsült idején a systolés vérnyomást szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette, mint az amlodipin-monoterápia, valamint nagyobb volt a kezelésre jól reagálók aránya is a kombinált kezelésben részesülők körében (9).

Az 5 mg amlodipint és 10 mg lisinoprilt tartalmazó Lisonorm® fixdózis kombinációs készítmény 2004-ben került Magyarországon forgalomba hypertoniás betegek kezelésére. A jelen III. fázisú klinikai vizsgálat a Lisonorm® kezelés hatásosságát és biztonságosságát tanulmányozta primer hypertoniában szenvedő betegeken, akik megelőzően valamilyen Ca-antagonista és/vagy ACE-gátló kezelésben részesültek, és vérnyomásuk nem normalizálódott. Mindezideig a nemzetközi irodalomban is nagyon kevés közlemény látott napvilágot az ACE-gátló + kalciumantagonista fix kombináció alkalmazásával kapcsolatban.

A VIZSGÁLAT CÉLJA

Az ALFESS Fázis III, nyílt, prospektív, multicentrikus, hatékonysági és biztonságossági vizsgálat volt, melynek *elsődleges célja* a Lisonorm® hatékonyságának kiértékelése a rendelői vérnyomásmérések (a systolés és diastolés vérnyomásértékek csökkenése) alapján, 12 hetes kezelési periódus alatt, olyan 1. vagy 2. fokú primer hypertoniás betegekben, akiknek az előzetes Ca-antagonista és/vagy ACE-gátló kezelése nem volt megfelelő hatékonyságú, azaz nem normalizálta a vérnyomást.

A *másodlagos cél* a Lisonorm® kezelés biztonságosságának, tolerabilitásának és a betegek terápiahűségének (compliance-ének) vizsgálata, a *harmadlagos cél* pedig a kezelés betegek életminőségére gyakorolt hatásának felmérése volt. *Negyedleges célként* jelöltük meg a Lisonorm® kezelés effektivitásának összehasonlítását a hagyományos vérnyomásméréssel és a 24 órás ABPM monitorozással.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatra 10 magyarországi vizsgálati centrumban, kórházi, illetőleg klinikai belgyógyászati osztályokon és szakrendelőkben került sor.

Beválasztási kritériumok:
- járóbetegként kezelt,
- 1. vagy 2. fokú, primer hypertoniás beteg,
- 55 év feletti életkor,
- előzőleg Ca-antagonista és/vagy ACE-gátló antihypertensiv kezelés nem volt megfelelően hatásos (a systolés és/vagy diastolés vérnyomás nem csökkent az elérni kívánt célérték alá, mely szövődménymentes hypertoniában 139/89 Hgmm vagy ez alatt, cukorbetegségben is szenvedő beteg esetében 130/85 Hgmm vagy ez alatt, diabetes nephropathiában, illetve 1 g/nap feletti proteinuriával járó nephropathiában is szenvedő beteg esetében 125/75 Hgmm vagy ez alatt),
- aláírt Betegtájékoztató és a Beleegyező Nyilatkozat.

Kizárási kritériumok:
- szekunder hypertonia,
- klinikailag szignifikáns laboratóriumi eltérés,
- ismert amlodipin vagy lisinopril iránti túlérzékenység,
- hyperkalaemia (szérum-K^+ >5,3 mmol/l),
- veseelégtelenség (szérumkreatinin >177 μmol/l),
- vitium, rosszul beállított diabetes mellitus, malignus daganatos betegség,
- terhesség, szoptatás, nem megbízható fogamzásgátlás,
- egy héten belüli diureticus kezelés,
- rossz terápiahűség.

Az előzetes statisztikai megfontolások szerint 101 befejezett esetre volt szükség, így, maximum 20%-os kieséssel (drop-out) számolva 120 beteg bevonását terveztük. A vizsgálat folyamán kompetitív betegbevonás történt.

A betegek bevonásakor az anonimitásukat megőrizve adatlapon rögzítettük demográfiai adataikat, anamnézisüket, a fizikális vizsgálat és az alap laboratóriumi vizsgálat eredményét. *Pulzusszámolás* az arteria radialis felett 1 perc alatt tapintással történt.

Az *eseti vérnyomásmérések* hitelesített higanyos vérnyomásmérővel történtek a Magyar Hypertonia Társaság Irányelveiben (3) foglalt ajánlások szerint. Alkalmanként két vérnyomásmé-

rés történt 2 perc időkülönbséggel. Nyugalmi, 12 elvezetéses, standard + praecordialis elektróda pozíciójú *EKG* felvételt készítettünk.

24 órás *ABPM-vizsgálat* is történt, a Lisonorm® kezelés előtt és a 12 hetes kezelési periódus végén a centrumban rendszeresített készülékkel (MEDITECH ABPM) végeztük el, nappal (06–22 óra) 15 percenként, éjjel (22–06 óra) 30 percenkénti vérnyomásmérésekkel.

Laboratóriumi vizsgálat (fehérvérsejtszám, vörösvértestszám, thrombocytaszám, hemoglobin, hematokrit, szérum: nátrium, kálium, klorid, húgysav, glükóz, bilirubin, karbamid, kreatinin, CPK, SGOT, SGPT, alkalikus foszfatáz, gamma-GT, összkoleszterin, triglicerid, vizelet: keton, cukor, fehérje, üledék, urobilinogén, nők esetében terhességi teszt) a kezelés előtt és végén, legalább 10 órás éhezést követően, éhgyomorra történt.

Hatásosság értékelése:
A kezelés

1 = *Hatásos*. A vérnyomás a kívánt célértékre vagy az alá csökkent, vagy legalább 20/10 Hgmm-rel csökkent a kiindulási értékhez viszonyítva. A célérték szövődménymentes hypertoniában 139/89 Hgmm vagy ez alatt, cukorbetegségben is szenvedő beteg esetében 130/85 Hgmm vagy ez alatt, diabetes nephropathiában, illetve 1 g/nap feletti proteinuriával járó nephropathiában is szenvedő beteg esetében 125/75 Hgmm vagy ez alatt.

2 = *Közepesen hatásos*. A vérnyomás a kezelés végére a kiindulási értékhez képest legalább 10/5 Hgmm-rel csökkent, de nem csökkent az adott beteg számára kitűzött célértékre vagy az alá.

3 = *Hatástalan*. A vérnyomás a kezelés során lényegében változatlan maradt.

Tolerabilitás értékelése: a vizsgálat előtt (az előző gyógyszeres terápiára vonatkozóan) a betegek és az orvos együttesen értékelte és 1-4-ig tartó skálán jelölte a kezelés tolerabilitását. A következő pontszámok alkalmazásával.

1 = *kiváló* (mellékhatás nem jelentkezett),

2 = *jó* (mellékhatást csak rákérdezésre említ a beteg),

3 = *közepes* (spontán említ mellékhatásokat),

4 = *rossz* (mellékhatás miatt a kezelés megszakítása felvetődött).

Compliance értékelése a viziteken leszámolták a kiadott és a fel nem használt tablettákat. Az alkalmazott pontszámok a következők voltak:

1 = *problémamentes*, megfelelő gyógyszerszedés;

2 = *rákérdezésre* kideríthető volt, hogy nehézséggel járt a pontos gyógyszerszedés;

3 = *spontán elmondta*, hogy a pontos gyógyszerszedés nehézséget jelentett;

4 = a kezelő orvos feltételezte a nem megfelelő gyógyszerszedést.

Az *életminőség kérdőív* kitöltésére a gyógyszerszedés előtt, valamint a 4. viziten került sor. A kérdőíven a betegek 1-5-ig tartó skálán értékelték az egyes kérdéseket.

A fenti adatokat, valamint a nemkívánatos eseményeket *Betegadatlapon* (CRF) rögzítettük. A vizsgálat adatainak *statisztikai értékelését* a DEOEC I. Sz. Belgyógyászati Klinika Biostatisztikai Részlege végezte. A statisztikai elemzés a SAS for Windows 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.) számítógépes programmal történt. Valamennyi numerikus adatváltozóra [életkor, testsúly, testmagasság, vérnyomásértékek (eseti és ABPM], szívfrekvencia, laboratóriumi paraméterek, életminőség teszt (QOL) összpontszáma] leíró statisztikát (átlag, szórás, esetszám, minimum és maximum értékek) adtak meg. A numerikus paraméterek időbeli változását grafikusan ábrázolták. A kulcsparaméterek (vérnyomásértékek, QOL) időbeli változásának vizsgálatát ismétléses, többváltozós szórásanalízissel (ANOVA) végezték el. A statisztikai kiértékelések során a $p \leq 0{,}05$ valószínűségi szintet tekintették szignifikánsnak.

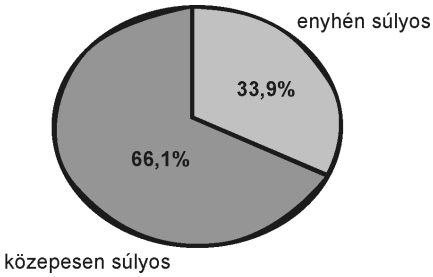
A vizsgálat költségeit a Richter G. NyRt. fedezte. A vizsgálat időtartamára ingyenesen a betegek rendelkezésére bocsátotta a megfelelő mennyiségű Lisonorm® és a hidroklorotiazid (Hypothiazid) tablettákat.

EREDMÉNYEK

A tanulmányba 121 beteget vontunk be (ITT populáció), a vizsgálatot a protokoll szerint pontosan 88 beteg fejezte be (per protokoll /PP/ populáció).

29 esetben protokoll-sértés miatt kerültek kizárásra a betegek.

Demográfiai adatok: a betegek átlagéletkora 64,03 (±7,03) év, testmagasságuk167,1 (±8,1) cm, testtömegük 79,3 (±12,5) kg volt. E jellemzőkben az ITT és a PP populáció adatai nem tértek el szignifikánsan. A hypertoniát átlag 74,4 hónapja tudták a betegek és 61,2 hónapja kaptak gyógyszeres kezelést. 41 betegnek (33,9%) I. fokozatú, 80 betegnek (66,1%) II. fokozatú hypertoniája volt *(1. ábra)*.



1. ábra. **A vizsgálatba bevont betegek hypertonia stádium szerinti megoszlása**

Az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság által javasolt rizikóbecslési beosztás (2-3) szerint 38 beteg (31,4%) a kis cardiovascularis rizikócsoportba („A": szervi elváltozás nincs), 46 beteg (38,0%) a közepes („B": egy vagy több fő rizikótényező kimutatható), 37 beteg (30,6%) a nagy („C" : cardiovascularis betegség klinikai manifesztációval, hypertoniás célszervkárosodás, diabetes vagy chronicus vesekárosodás) kockázatú csoportba tartozott *(2. ábra)*.

2. ábra. **A vizsgálatba bevont betegek kockázati besorolása**

Mindössze két beteg (1,6%) volt, akit előzetesen soha nem kezeltek, nyolc beteget (6,6%) a megelőző 30 napban nem kezeltek hypertonia miatt, de azt megelőzően már szedett antihypertensivumot; és a betegek túlnyomó többségét, 111 beteget (91,7%) a vizsgálatokat megelőző 30 napban is antihypertensiv gyógyszerrel kezelték. A 119 előzetesen kezelt betegből 79 beteg (66,4%) monoterápiában, 40 beteg (33,6%) pedig kombinált antihypertensiv terápiában részesült.

A VÉRNYOMÁS ÉS A PULZUSSZÁM VÁLTOZÁSA

A PP halmazon az *1. táblázat* szerinti eredményeket kaptuk.

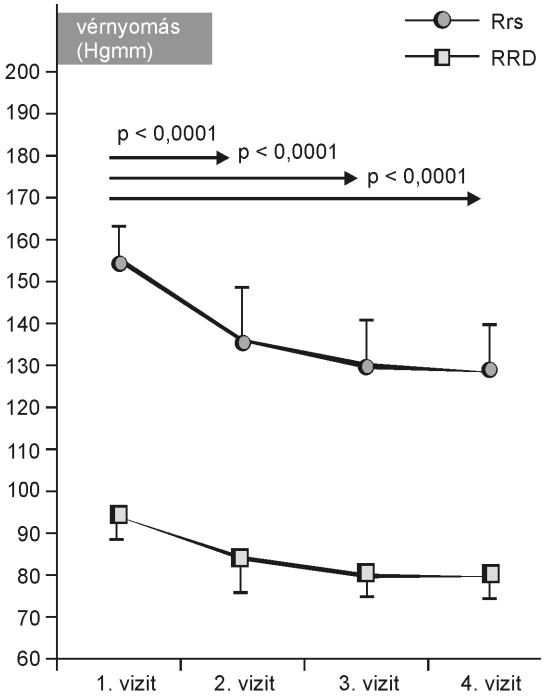
A vérnyomás alakulását a *3. ábra* szemlélteti.

Az első vizithez képest (3. ábra) már a 2. vizitre szignifikáns (p<0,0001) mértékben csökkent a *systolés vérnyomás és a diasztolés vérnyomás* is. A csökkenés mértéke a 4. vizitig folyamatosan fokozódott (p=0,0009). A *pulzusszám* változása nem volt szignifikáns (p=0,94). A PP halmazon és az ITT halmazon mért vérnyomásértékek alakulása közt nem volt szignifikáns különbség.

A VÉRNYOMÁS VÁLTOZÁSA ABPM-MEL KÖVETVE

Az eseti vérnyomás értékekhez hasonlóan az ABPM vérnyomást jellemző paraméterei átlagai is szignifikánsan csökkentek. A 24 órás átlag systolés vérnyomások párosított értékeiben az átlagos különbség 14,1 Hgmm, az átlag diastolés értékeknél 6,6 Hgmm, a nappali átlag systolés vérnyomások párosított értékeiben az átlagos különbség 14,3 Hgmm, az átlag diastolés értékeknél 6,9 Hgmm, az éjszakai átlag systolés vérnyomások párosított értékeiben az átlagos különbség 17,3 Hgmm, a diastolés értékeknél 8,0 Hgmm volt.

A PP halmazon mért ABPM eredményektől nem különbözően csökkentek az ITT halmazon a jellemző vérnyomásértékek. A vérnyomás cirkadián változására jellemző paraméterek (diurnalis indexek, systolés és diastolés időindex) a kezelés hatására egyik populációban sem változott.



3. ábra. **A vérnyomás változása**

A VIZSGÁLAT SORÁN ALKALMAZOTT DÓZISOK

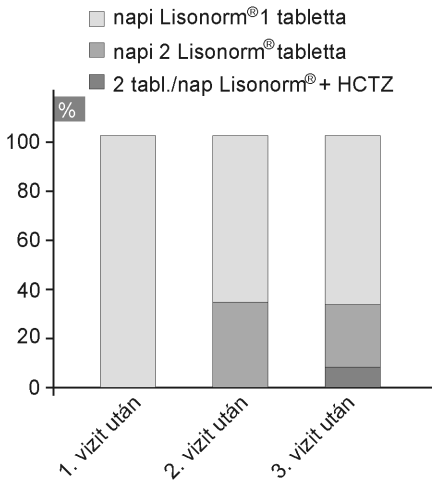
A tanulmány során a 2. viziten 33 betegnél (28,4%-nál) emelték a Lisonorm® adagolását 1 tablettáról 2-re. A 3. viziten még újabb 4 betegnél, összesen 37 betegnél (31,9%-nál) írták elő a napi 2 tabletta Lisonorm® szedését. A 3. vizittől 10 betegnél (8,62%-nál) az emelt Lisonorm® kezelés mellé HCTZ kiegészítést is elrendeltek *(4. ábra)*.

A KEZELÉS HATÁSOSSÁGÁNAK ELEMZÉSE

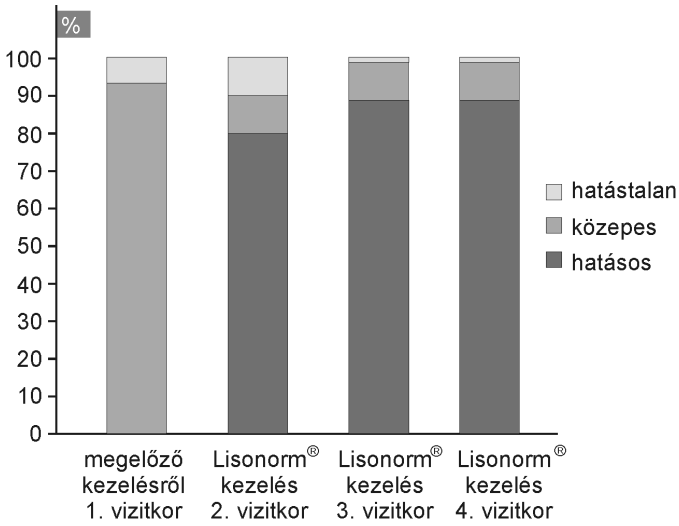
A kezelés hatásosságának elemzése nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget az ITT és a PP populáció adatai között. Mind a PP, mind az ITT populációban a betegek túlnyomó többségében a Lisonorm® kezelés hatásos volt, a 4. vizitre 92% fölé emelkedett a hatásosnak minősített kezelések rátája. A közepesen hatásos esetek aránya 7% alatt volt 12 heti ke-

1. táblázat. **A PP halmaz eredményei**

	Vizit	N	Átlag	Szórás	Minimum	Maximum
Systolés vérnyomás	1	88	155,0	8,21	141,5	174
	2	88	135,5	12,69	110	177
	3	88	130,1	10,51	110	159
	4	88	129,0	10,16	110	160,5
Diastolés vérnyomás	1	88	93,9	5,15	80	102
	2	88	83,5	8,44	60	110
	3	88	80,0	5,64	69	99
	4	88	80,0	5,82	62,5	95
Pulzusszám	1	88	75,3	9,89	54	110
	2	88	74,6	6,67	60	92
	3	88	73,6	6,88	58	100
	4	88	74,6	10,38	55	106



4. ábra. **Dózisemelés és kiegészítő terápia a vizsgálat során**



5. ábra. **A kezelés hatásossága a PP halmazon**

zelés után. Mindössze egyetlen betegnél minősült hatástalannak a kezelés *(5. ábra)*.

A Lisonorm® terápia során a *compliance* a betegek több mint 93%-ában volt problémamentes. 7 esetben (6%) rákérdezésre kiderült, hogy nehézséget okozott az előírások betartása. Spontán egyetlen beteg sem jelezte, hogy gondot okozna a terápia előírások betartása. Egy esetben nem volt megfelelő a compliance.

AZ ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁS

A QOL értékek Lisonorm® kezeléskor 158,05 (±13,6) értékről 163,7 (±14,06) értékre szignifikánsan ($p<0,0001$) nőttek. A két halmazon (PP és ITT) kapott eredmények gyakorlatilag nem különböztek.

A KEZELÉS TOLERÁLHATÓSÁGA

A betegek előző kezelésének tolerálhatósága is nagyrészt kiváló (88 beteg) vagy jó (22 beteg) volt. Ez a vizsgálati periódusban javult: a Lisonorm® kezelést a betegek több mint 94%-a kiválóan tolerálta és 5,5%-a jónak értékelte. Az egyetlen beteg, aki a korábbi kezelést rosszul tolerálta, a Lisonorm® kezelést kiválóan tolerálta *(6. ábra)*.

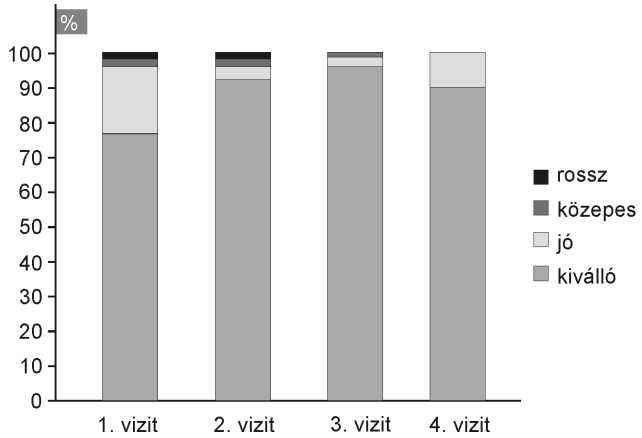
NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK

Nemkívánatos eseményt a betegek 8,26%-ában tapasztaltak. A vizsgálók ezek 1/3-át hozták a kezeléssel összefüggésbe. 14 betegnél írtak le 27 nemkívánatos eseményt. 5 betegnél 1, újabb 5 betegnél 2, és 4 betegnél 3 nemkívánatos eseményt regisztráltak. A nemkívánatos események többsége enyhe intenzitású, 5 betegnél közepes intenzitású volt, 1 esetben kórházi kezelést tett szükségessé, melyről kiderült, hogy nem volt összefüggésben az alkalmazott kezeléssel. A nemkívánatos események túlnyomó többsége következmények nélkül gyógyult. Kilenc esetben a nemkívánatos esemény összefüggését valószínűsítették a kezeléssel.

A nemkívánatos események között említendő a köhögés (5 esetben), szédülés (5 esetben), a hányinger (4 esetben), rossz közérzet (4 esetben), myalgia (3 esetben), lábdagadás (2 esetben), palpitatio (1 esetben) és a fejfájás (1 esetben), kimerültség érzés (1 esetben), láz (1 esetben). Három betegben a szérum-K-szint a 4 viziten 5,3 mmol/l fölé emelkedett.

EKG-VÁLTOZÁSOK

Az *EKG-változások* analízise kimutatta, hogy a PQ távolság statisztikailag szignifikáns ($p=0,045$) mértékben, de a normális határokon belül nőtt 0,15-ről 0,16-ra, azonban a kezdetben vezetési zavarral bíró 12 beteg



6. ábra. **A Lisonorm® terápia tolerálhatósága**

közül 7 betegnél a tanulmány végére eltűnt a vezetési zavar (p<0,0082). A balkamra-hypertrophia gyakorisága szignifikánsan (p=0,005) csökkent, a többi numerikus paraméternél nem volt szignifikáns változás kimutatható a kezelési periódusban. A 14 betegből, akinél induláskor ST-elváltozás volt, a kezelés végére 8 betegnél már nem írtak le a vizsgálók az ST-elváltozást.

AZ ALFESS VIZSGÁLAT EREDMÉNYEIT ÖSSZEFOGLALÓ KÖVETKEZTETÉSEK

Az ALFESS vizsgálat jelentősége, hogy egyike azon kevésszámú multicentrikus, prospektív hypertonia tanulmányoknak, amelyek ACE-gátló + dihidropiridin kalciumantagonista fix kombinációs készítménnyel történtek. A fix kombinációk előnyeit több publikáció foglalja össze (10-12). A közelmúltban publikált mérföldkő ACCOMPLISH vizsgálat óta tudjuk, hogy a fix antihypertensiv kombinációs készítmények kezdettől történő alkalmazása különösen hatékony a vérnyomás célértékeinek elérése szempontjából. Ezen túlmenően az ACE-gátló és dihidropiridin kalciumantagonista fix kombinációja a cardiovascularis események kockázatának csökkentése szempontjából felülmúlta az ACE-gátló-tiazid diuretikum kombináció hatékonyságát (7). A lisinopril + amlodipin fix kombinációval kapcsolatosan is már korábban beszámoltak kedvező eredményekről (13-15).

Az ALFESS viszgálatban a betegek 31,9%-ánál volt szükség a Lisonorm® napi 1 tabletta adagot napi 2 tablettára növelni. A 12 hetes kezelés a betegek túlnyomó többségben – már a 2. vizitkor, a kezelés 4. hetére – a célérték alá, tehát a normális szintre csökkentette a vérnyomást, s a hatás a vizsgálati periódus végére tovább fokozódott. A vérnyomás csökkenése mind az eseti mind az ABPM-méréseknél statisztikailag szignifikáns, és klinikailag is jelentős, volt. Ennek megfelelő volt a kezelés értékelése is, mely szerint az a betegek többségében (több mint 92%-ában) hatásosnak bizonyult. A Lisonorm® kezelés tehát klinikailag is hatékonyabbnak bizonyult, mint a vizsgálatot megelőző időben végzett ACE-gátló és/vagy kalciumantagonista antihypertensiv terápia. A betegek pulzusszáma a kezelési periódusban nem változott. Hasonlóképpen a betegek fizikális státusában, s azon belül is a cardiopulmonalis státuszban sem történt lényeges változás. A laboratóriumi vizsgálatok sem mutattak klinikailag jelentős változást.

Statisztikailag szignifikáns mértékben, s klinikailag is észlelhetően javult a betegek életminősége. Csupán a kisszámú, nemkívánatos esemény harmadát (9 esemény) hozták a vizsgálók összefüggésbe a kezeléssel. Súlyos nemkívánatos esemény, halálozás nem fordult elő a tanulmány alatt.

Feltételezhető, hogy ennek köszönhető az is, hogy a betegek compliance-e kitűnő, problémamentes volt és a Lisonorm® kezelést a betegek nagy része kiválóan – jól tolerálta.

Irodalom

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289:2560-72.
2. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25:1105-1187.
3. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. Szerk. Kiss I. Hypertonia és Nephrologia 2008; 12(S2):85-156
4. Tedesco MA. Et al. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients. J Clin Hypertens 2006; 8: 634–641.
5. Okin RM, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004; 292:2324–2349.
6. Dahlöf P, et al. for the ASCOT Invetigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo- Scandinavia Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895-9067. The ACCOMPLISH Investigators; Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) Trial. N Engl J Med 2008; 359:2417-28.
8. Fogari R, et al. Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2003; 17: 207–212.
9. Farsang Cs és mtsai a HAMLET vizsgálók nevében. A **H**ypertoniában adott **AM**lodipin 5 mg és **L**isinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és **E**gyütt alkalmazott **T**erápiaként (HAMLET) – Multicentrikus vizsgálat eredményei. Hypertonia és Nephrologia 2004;8:72-78.
10. Sanz G, et al. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population Nat Clin Pract Cardiovasc Med: 2009. © 2009 Nature Publishing Group CME Course.
11. Bangalore S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713–719
12. Basile JN. Rationale for fixed-dose combination therapy to reach lower blood pressure goals. South Med J 2008; 101:918-924.
13. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. J Hypertens 1993; 8:839-47.
14. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. Postgrad Med J 2000; 76:350-3.
15. Combined therapy with amlodipin and lisinopril in arterial hypertension: efficacy of a low-dose combination. Ter Arkh 2006; 78:65-8.

A HPLC-vel mérhető vizeletalbumin koncentrációja –80 °C-os tárolás során jelentősen csökken. Lehetséges mechanizmusok és következmények

The concentration of HPLC-detected urinary albumin decreases at –80 °C storage. Possible mechanisms and consequences

Markó Lajos[1], Szijártó István András[1], Cseh Judit[1], Kőszegi Tamás[2], Szabó Zoltán[3], Molnár Gergő Attila[1], Matus Zoltán[3], Mérei Ákos[1], Wittmann István[1]

[1] *Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológia Centrum, Pécs*
[2] *Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs*
[3] *Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Pécs*

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (2):88-93.

ÖSSZEFOGLALÁS Az albuminuriát újabban nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel is lehet mérni. Segítségével az ún. nem immunreaktív albuminforma is kimutatható. A HPLC-vel mérhető albuminuria mortalitást előrejelző hatását vizsgálandó az AusDiab egy új tanulmányban a 7 évvel korábban részt vett egyének vizeletmintáit újra lemérték HPLC-vel 7 éves –80 °C-os tárolás után. Az irodalomban azonban már jelent meg tanulmány, amely kimutatta, hogy a HPLC-vel mérhető albuminuriát jelentősen befolyásolja a tárolás. Ezért célkitűzésünk volt a HPLC-vel mérhető albuminuria változását 2,5 éves tárolás után vizsgálni, továbbá meghatározni olyan tulajdonságait a vizeletnek, amelyek szerepet játszhatnak a változásban. A vizeletalbumin mennyiségét az FDA által jóváhagyott HPLC-s Accumin™ kittel határoztuk meg. A vizeletminták összes, szabad szulfhidrilcsoportjait (TFSG) pedig Ellman-reagenssel határoztuk meg. Szignifikáns, átlagosan 24%-os csökkenést tapasztaltunk a HPLC-vel mérhető albuminuriában 2,5 év alatt, továbbá összefüggést találtunk a csökkenés mértéke és a vizelet pH-ja között ($p=0,006$). Negatív korrelációt találtunk a vizeletalbumin dimer/monomer hányados és a vizelet-pH között ($r=-0,523$, $p=0,038$). A vizeletalbumin dimer és monomer formáját külön-külön vizsgálva azonban csak a monomer forma csökkenése bizonyult szignifikánsnak ($p=0,028$). Negatív korrelációt találtunk friss vizeletek TFSG-koncentrációja és a pH-ja között ($r=-0,908$, $p=0,001$), mely korreláció a tárolt vizeletekben már nem állt fenn ($r=-0,334$; $p=0,199$) és a TFSG koncentrációja is szignifikánsan alacsonyabb volt a friss vizeletekben mértekhez képest ($p<0,001$). Vizsgálatunk alapján a következőket tudjuk megállapítani: (1) a vizeletminták hosszú távú –80 °C-os tárolása után a HPLC-s vizeletalbumin-mérések nem megbízhatók, (2) a HPLC-vel mérhető albuminuria-csökkenés korrelál a vizelet-pH-val, (3) a csökkenés egyik oka a vizelet redukálókapacitása lehet, mely szintén pH-függő. Prospektív vizsgálatok szükségesek annak a kérdésnek az eldöntéséhez, hogy vajon tárolt vizeletből való meghatározáskor a HPLC-vel mérhető albuminuria prediktív értéke is csökken-e.

Kulcsszavak: albuminuria, nagyteljesítményű folyadékkromatográfia, mortalitási predikció, vizeletminta-tárolás, a vizelet redukáló kapacitása

SUMMARY Urinary albumin is now also measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) that detects also immuno-unreactive albumin missed by traditional immunochemical methods. A predictive value of HPLC-detected albuminuria on mortality has just been reported in the AusDiab study by measuring albuminuria with HPLC after 7 years of –80 °C storage. However, there are already some data suggesting that HPLC-detected albuminuria is affected by –80 °C storage. We aimed to measure the changes of HPLC-detected albuminuria after 2.5 years and to find factors which may be responsible for this alteration. Urinary albumin was measured by FDA approved HPLC

Levelezési cím:
Dr. Wittmann István
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
Tel.: +36-72/536-050,
Fax: +36-72/536-051
E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszerek
- Betegcsoportok
- Laboratóriumi módszerek
- Statisztikai analízis

Eredmények
Megbeszélés

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:
A szerzők köszönetüket fejezik ki *dr. Sámikné Varga Ilonának* a vizsgálatokban való közreműködéséért.

Accumin™ kit. Total free sulfhydryl groups (TFSG) of urine samples were measured by Ellman's reagent. We found a significant 24% average decrease during 2.5 years in HPLC-detected albuminuria and a correlation between the magnitude of decrease and urinary pH (p=0.006). We found a negative correlation between changes of urinary albumin dimeric to monomeric ratio of stored urine and pH (r=–0.523, p=0.038), however only decrease of monomeric form were found to be significant (p=0.028). A negative correlation was also found between the TFSG of fresh urine samples and pH (r=–0.908, p=0.001). Concentration of TFSG was significantly lower after 2.5 years of storage (p<0.001) and the correlation between TFSG and pH was absent in the case of the stored urine samples (r=–0.334, p=0.199). We conclude that (1) measurement of albuminuria by HPLC in long term -80°C stored urine gives unreliable results, (2) decrease of HPLC-detected albuminuria is pH-dependent and (3) it may be due to the reducing capacity of urine, which is also pH-dependent. Prospective studies need to decide whether the predictive value of HPLC-detected albuminuria decreases during long-term storage.

Key words: albuminuria, high-performance liquid chromatography, predictive value on mortality, urine sample storage, reducing capacity of urine

Rövidítések:

AusDiab:	*Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study*
DMR:	*a dimer és a monomer albumincsúcs alatti terület hányadosa, dimeric to monomeric ratio of albumin*
DTNB:	*5, 5'-dithio-bis (2-nitrobenzoe) sav*
FDA:	*Food and Drug Administration*
GSH:	*redukált glutation*
HPLC:	*nagyteljesítményű folyadékkromatográfia, high-performance liquid chromatography*
IN:	*immunnephelometria*
TFSG:	*összes, szabad szulfhidril csoport, total free sulfhydryl groups*

BEVEZETÉS

Az albuminuria számos kórállapot fontos markere. Az albumin fokozott ürítése és a cardiovascularis, illetve az összmortalitás között szoros összefüggés van mind a magas rizikójú (1, 2), mind az átlagos népesség (3,4) körében. Továbbá az albuminuria mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitusban a diabeteses nephropathia egyik legkorábbi markere (5, 6). Az albuminuria kimutatására a rutin diagnosztikában immunológia módszereket használnak. Ilyen módszerek az immunnefelometria (IN), az immunturbidimetria, az immunelektroforézis és a radioimmun-assay. *Comper* és munkatársai írták le először, hogy méretkizárásos kromatográfián alapuló nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel vizsgálva a vizeletalbumin koncentrációját a hagyományos immunológiai módszerekkel mértnél több albumin található a vizeletben, melynek egy része nem mutatható ki a jelenleg használatos immunológiai módszerekkel, azaz a vizeletalbumin egy része nem immunreaktív (7). További vizsgálatok azt is igazolni látszanak, hogy a nem immunreaktív albumin egy, csak részben emésztett, de diszulfidhidak és nemkovalens kötések segítségével még intakt relatív molekulasúlyú (66 kDa) albuminforma, így a méretkizárásos elválasztás során detektálható (8). A HPLC-s módszer leírása óta számos cikk jelent meg, amelyek mind bizonyították, hogy a HPLC-s módszerrel több albumin mérhető a vizeletben, mint az immunológia módszerekkel (9-12). Ugyanakkor a HPLC-s albuminuria-méréssel kapott új eredmények klinikai jelentősége továbbra is tisztázatlan.

Az első közlemény, amely ez utóbbi problémával foglalkozott nemrégiben jelent meg (13). A vizsgálat során *Magliano* és munkatársai az Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) tanulmányt, illetve az annak során gyűjtött beteg-mintákat és adatokat használták fel annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy vajon a HPLC-vel mért albuminuriával több nagy mortalitási rizikójú egyént tudnak megtalálni, mint az IN módszerrel. A kérdés megválaszolásához az eredeti mintagyűjtéskor (1999–2000) mért IN-es vizeletalbumin mérési eredményeket használták. A HPLC-s mérésekhez pedig az akkor eltett vizeletekből (első felolvasztás, –80 °C-on tárolt mintákból) határozták meg a vizeletalbumin koncentrációját (2007-ben). A vizsgálat eredményeként azt kapták, hogy az albuminuriának mindkét módszerrel mérve hasonló ereje van a mortalitás megjóslásában.

Míg egyre több közlemény jelent meg a HPLC-s albuminuriás mérésekről, a mérési módszer jellemzéséről annál kevesebb. Az irodalomból ismert, hogy a csak HPLC-vel mérhető nem immunreaktív albumin redukáló környezetben könnyen fragmentálódik kisebb molekulasúlyú darabokra (9). A vizeletben mérhető albumin mennyiségének időbeli változását feltételezhetően a vizelet pH-ja is befolyásolja, bár erről kevés adat áll rendelkezésünkre (14).

Jelen tanulmányunkkal a HPLC-vel mérhető albuminuria korlátait kívántuk megvizsgálni. Ehhez 2,5 évvel ezelőtt HPLC-vel mért, majd –80 °C-on tárolt vizeletminták albumin koncentrációját határoztuk meg újra. A vizsgálat során a HPLC-vel mérhető dimer és monomer albuminforma változását is vizsgálni kívántuk. Ezen kívül a vizeletalbumin-csökkenés feltételezett pH- függését és a tárolt, illetve friss vizeletek redukáló kapacitását kívántuk vizsgálni az összes, szabad szulfhidril-csoportok (TFSG) mérésével.

MÓDSZEREK

BETEGCSOPORTOK

A pécsi II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum diabetológia szakrendelésén 2005 májusában megjelent 30 IN módszerrel normo- és mikroalbuminuriásként diagnosztizált 2-es típusú diabeteses beteget vontuk be egy keresztmetszeti vizsgálatba. Ahhoz, hogy egy friss vizelet összes, szabad szulfhidrilcsoportjainak koncentrációját is meg tudjuk határozni 2008-ban újabb 30 IN módszerrel normo- és microalbuminuriás 2-es típusú diabeteses beteget vontunk be a vizsgálatba. A két különböző időpont-

ban vizsgált betegcsoport klinikai paraméterei nem különböztek egymástól (lásd *1. táblázat*). A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Etikai Bizottsága jóváhagyta. A vizsgálatból minden olyan beteget kizártunk, akinek akut, zajló betegsége volt, lázas volt vagy jelentős hemodinamikai stressznek volt kitéve a vizsgálatot megelőző héten, továbbá kizártuk a malignus betegségben szenvedő betegeket és a menstruáló és terhes nőket.

1. táblázat. **A két vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői**

	Tárolt vizelet csoport (n=16)	Friss vizelet csoport (n=16)	p érték
Kor (évek)	63±14	57±13	0,234
Nem (férfi/nő)	15/1	14/2	0,544
RAAS medikáció (igen/nem)	13/3	9/7	0,127
Random plazmaglükóz (mmol/l)	7,0±2,1	7,9±2,7	0,270
Fruktózamin (μmol/l)	288±91	298±54	0,746
Hb A_{1c} (%)	7,4±1,9	8,2±1,6	0,294
Systolés vérnyomás (Hgmm)	127±18	128±13	0,818
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	72±13	79±8	0,082
BMI (kg/m^2)	30±6	32±4	0,319
Szérum összkoleszterin (mmol/l)	4,48±1,17	4,75±1,26	0,552
Szérum triglicerid (mmol/l)	2,08±1,23	2,63±2,52	0,442
Szérum LDL koleszterin (mmol/l)	2,61±1,11	2,55±0,90	0,899
Szérum HDL koleszterin (mmol/l)	1,17±0,32	1,29±0,34	0,325
Szérum karbamid nitrogén (mmol/l)	9,64±6,06	8,55±6,18	0,619
Szérumkreatinin (μmol/l)	114±64	115±88	0,958
eGFR (ml/min) *	68±30	83±33	0,185
Vizelet-pH	5,9±0,8	5,7±0,7	0,473

A folytonos változók átlag±SD formában vannak jelölve. RAAS= renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer. BMI=body mass index (test-tömeg index), * Cockroft–Gault szerint számított glomerularis filtrációs ráta.

LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK

A betegektől minden esetben reggeli első vizeletmintát kértünk és 2005-ben minden betegtől 3 Eppendorf-csőnyi vizeletet tettünk félre –80 °C-ra. A vizeletek albuminkoncentrációját 10 perces 2500 g-s centrifugálást követően az FDA által jóváhagyott HPLC-s Accumin™ kittel határoztuk meg (Accumin Diagnostics Inc., New York, NY, USA, szenzitivitás (méréshatár): 3 mg/l, linearitási tartomány: 3–2000 mg/l, futtatások közötti és közbeni pontosság variációs koefficiens 5,8% illetve 2,5%) az eredeti gyűjtéskor (2005) és szobahőmérsékletre való melegedés után 2008-ban. A vizeletek pH-ját mikroprocesszoros pH-mérő készülékkel mértük meg (HI 9024 pH-meter, Geo Scientific Ltd., Canada). *A vizeletek pH-ját mind az eredeti mintalevételkor (2005), mind felolvasztás után (2008) illetve a frissen gyűjtött vizeletek esetében megmértük.* A betegek egyéb laboratóriumi paramétereit a rutin labordiagnosztika segítségével határoztuk meg.

Vizsgálatunk során külön vizsgáltuk az albumin dimer és monomer formáját (a méréshez szintén Accumin™ Kit-et használtunk, a gyártó útmutatásának megfelelően, miszerint a közvetlenül az albumin (a vizsgált és mért monomer forma) előtt eluálódó csúcs a dimer albumin). A dimer és a monomer albumincsúcs alatti területének hányadosát (DMR) is kiszámoltunk. A dimer forma elúciós idejének meglétét és pontosságát a csúcsvisszanyerési módszerrel állapítottuk meg, humán albumin standard hozzáadásával. A standard mindkét albuminformát tartalmazta.

Két és fél éves –80 °C-on történt tárolás után minden betegtől kettő Eppendorf-csőnyi, a vizsgálat előtt korábban fel nem olvasztott, vizeletet vettünk elő. Megmértük a vizeletalbumin-koncentrációt HPLC-módszerrel, továbbá mind a dimer, mind a monomer albuminforma csúcs alatti területét meghatároztuk, és a DMR-t ismételten kiszámoltuk.

A tárolt és frissen gyűjtött vizeletminták TFSG szintjét is megmértük. A vizeletminták előkészítése a HPLC-s vizeletalbumin-mérések során alkalmazott eljárással megegyeztek. Ezt követően, 0,98 ml vizeletmintához 10 μl, 100 μM-os, feleslegben hozzáadott Ellman-reagenst (5, 5'-dithio-bis-t (2-nitrobenzoe) sav, DTNB, Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Németország) mértünk be egy 3 ml-es quartz küvettába. A maximum abszorbanciát DTNB-mentes vizelet ellenében 412 nm-en mértük Hitachi U-2001 típusú spektrofotométer segítségével (Tokyo, Japan) 3600 másodperces megfigyelés során. Amint a platót elérte a folyamat (lejátszódott a reakció), 10 μl, 10 μM-os frissen készített redukált glutationt (GSH, Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Németország) adtunk a mintákhoz, és ismét lemértük az így kapott maximális abszorbanciát. Ezekből az adatokból a vizelet TFSG szintjét ìM GSH ekvivalens egységekre a következőképpen számoltuk: GSH hozzáadásával mért maximum abszorbancia mínusz DTNB feleslegben való hozzáadásával mért maximum abszorbancia; majd a DTNB hozzáadásával mért maximum abszorbanciát osztottuk az előbb számolt különbséggel és ezt szoroztuk 10-zel. Mind a frissen gyűjtött, mind a tárolt vizeletmintákat szobahőmérsékleten mértük. A TFSG-szint mérését a friss, illetve a felolvasztott minták esetében a mintavétel, illetve a felolvasztást követő 1 órán belül elvégeztük.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

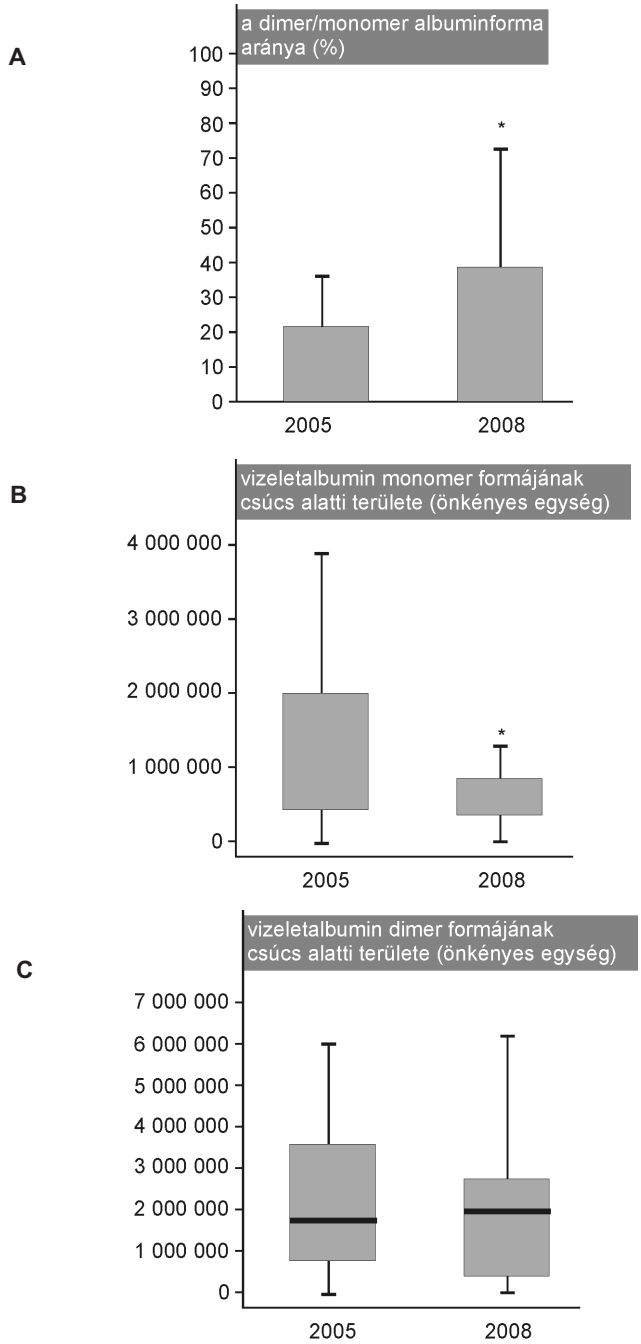
Statisztikai számításainkhoz az SPSS program 13.0-ás verzióját használtuk (SPSS Inc., IE, USA). A tárolt

minták változásainak elemzésére Wilcoxon-tesztet, a DMR *és a vizeletek pH-jának változásainak* elemzésére, pedig párosított t-próbát használtunk. Független mintás t-próbát alkalmaztunk a friss és tárolt vizeletminták közötti különbségek vizsgálatára és a két vizsgálati populáció klinikai paramétereinek összehasonlítására. A korrelációs analízist Pearson-korrelációval végeztük el. Chi-négyzet tesztet alkalmaztunk a kvalitatív változók összehasonlítására. Az adatokat átlag±SD formában adjuk meg. A p-értékét <0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

A HPLC-vel mérhető albuminuria 2,5 éves –80 °C-os tárolás után 24±9%-kal csökkent (vizeletalbumin-koncentráció 2005-ben: 88±259 mg/l, 2008-ban: 55±187 mg/l, p=0,002). *A vizeletalbumin-koncentráció csökkenésével ellentétben a tárolás során a vizeletek pH-jának szignifikáns emelkedését tapasztaltuk (vizelet pH 2005-ben: 5,99±0,73, 2008-ban: 6,54±0,94, p<0,001)*. Ha a betegeket a vizeletalbumin-koncentráció csökkenése (az átlag alatti és feletti csökkenés) és a vizelet pH-ja szerint (a minták átlagos pH-ja alatt és felett) kategorizáltuk, szignifikáns összefüggést kaptunk (p=0,030).

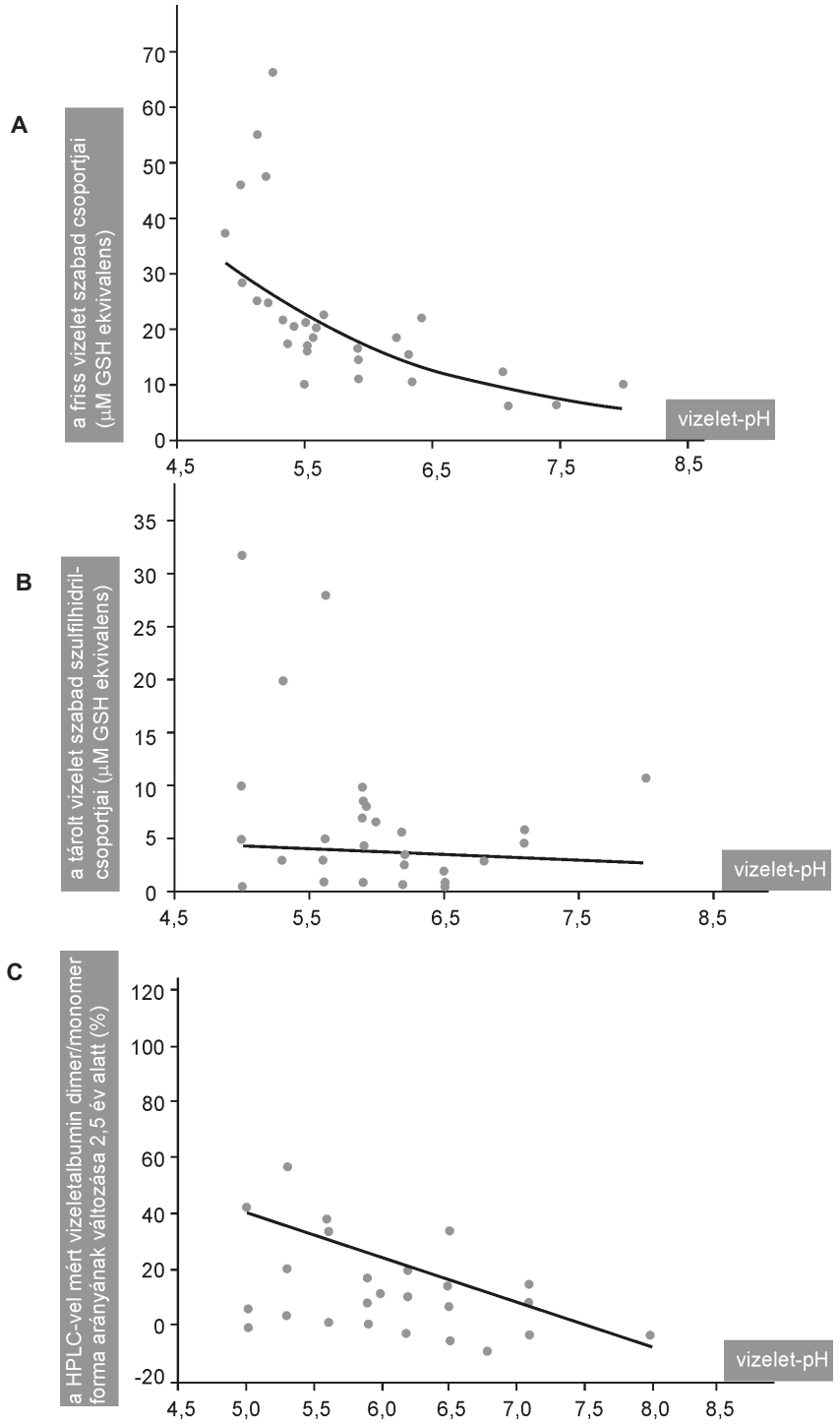
A vizelet dimer és monomer formáinak vizsgálata során a DMR-ben szignifikáns növekedést észleltünk *(1. ábra, A panel, p<0,001)*. A két formát külön vizsgálva azonban azt találtuk, hogy csak a monomer albuminforma csúcs alatti területe (azaz az albumin koncentrációja) csökkent szignifikánsan *(1. ábra, B panel, p<0,001)*, míg a dimer albumin-forma csúcs alatti területe nem mutatott szignifikáns változást *(1. ábra, C panel, p=0,275)*. Exponenciális összefüggést találtunk a vizelet pH és a friss vizeletek TFSG-je között *(2. ábra, A panel)* (a lineáris korreláció értékei: r=–0,795, p<0,001), amely összefüggés már nem volt kimutatható a 2,5 évig tárolt vizeletminták vizsgálata során *(2. ábra, B panel)* (a lineáris korreláció értékei r=–0,216; p=0,261). Az átlagos TFSG szint szignifikánsan alacsonyabb volt a tárolt vizeletmintákban a frissekhez képest (tárolt vizeletek: 6,6±7,7 és friss vizeletek: 22,7±14,3 μM GSH ekvivalens, p<0,001). Továbbá szignifikáns összefüggést találtunk a DMR növekedés és a pH között *(2. ábra, Panel C)* (r=–0,382, p=0,041).



1. ábra. Az **„A" panel** a vizeletalbumin dimer/monomer hányadosának növekedését (p<0,001) mutatja 2,5 éves tárolás után. A **„B" panel** a vizeletalbumin monomer formája csúcs alatti területeinek változását (p<0,001), míg a **„C" panel** a dimer formájának nem szignifikáns (p=0,275) változását mutatja 2,5 éves tárolás után. Mivel a csúcs alatti területek adatai mind a dimer, mind a monomer forma esetében nem normál eloszlást mutattak, ezek az adatok boxplot segítségével ábrázoltuk. A vastag, középső vonal a mediánt; a téglalapok végei a 25 és 75-ös percentilist és a boxplotok végei a minimumot és a maximumot jelölik.

MEGBESZÉLÉS

A HPLC-s vizeletalbumin-meghatározás első közlése óta számos vizsgálat bizonyította, hogy a vizeletalbumin koncentrációját a HPLC-s módszerrel mérve magasabb értékeket kapunk, mint az immunológiai módszerekkel való mérés során (9-12). *Magliano* és



2. ábra. Az „**A" panel** a friss vizeletek pH-ja és összes, szabad szulfhidril csoportjai [µM redukált glutation (GSH) ekvivalens egységben] közötti összefüggést mutatja (r=–0,795; p<0,001, lineáris korreláció értékei). A **„B" panel** e korreláció eltűnését mutatja 2,5 éves, –80 °C-os tárolás után (r=–0,216; p=0,261, lineáris korreláció értékei). Megjegyezzük, hogy pH 7,1-nél és 5,6-nál 2-2 minta esetében nagyon hasonló eredményeket kaptunk (2,86, 2,89 és 0,41, 0,46). A **„C" panel** a vizelet-pH és a HPLC-vel mért vizeletalbumin dimer/monomer hányadosának (DMR) 2,5 éves változása közötti összefüggést ábrázolja (r=–0,382, p=0,041).

munkatársai nemrégiben publikálták eredményeiket a HPLC-vel mérhető albuminuria mortalitás-prediktív értékéről. Vizsgálatuk során 7 évig –80 °C-on tárolt vizeletminták albumin koncentrációját mérték (13). Az eddig megjelent tanulmányok azonban máig nem fordítottak elég figyelmet a HPLC-s vizeletalbumin-mérések hosszú távú tárolás után végzett reprodukálhatóságát illetően. *Brinkman* és munkatársai szerint a vizelet fagyasztása során tapasztalható albuminszint-csökkenés nemcsak az idő, hanem a mérési módszer függvénye is. Vizsgálatukban a vizeletminták 12 hónapos, –80°C-os tárolását követően IN-nel mérve a vizeletek albuminkoncentrációját, a csökkenés nem volt szignifikáns (5%), míg HPLC-s módszerrel való mérés során szignifikáns, 29%-os csökkenést észleltek. Ezen megfigyelést támasztja alá vizsgálatunk is, mely során 2,5 évig –80 °C-on tárolt mintákban 24%-os csökkenést észleltünk a HPLC-s albuminuria-meghatározás során. A hosszú távú vizelettárolás során tapasztalt szignifikáns albuminkoncentráció-csökkenés mérsékelheti az albuminuria mortalitási prediktív erejét, ahogyan ezt az IN-es módszer által mérhető albuminuria esetében már be is bizonyosodott hosszú ideig tartó, –20 °C-on történt tárolás esetén (16). A kérdést azonban csak prospektív vizsgálattal lehet majd megválaszolni.

Brinkman és munkatársai kutatási eredményeihez hasonlóan mi is összefüggést találtunk a vizelet pH-ja és a HPLC-s albuminuria-csökkenés között. *Brinkman* és munkatársai lehetséges magyarázatként az albumin alacsonyabb pH-n bekövetkező fokozott aggregációját/dimerizációját vetették fel, mivel az albumin izoelektromos pontja 4,7-es pH értéknél van (15). Az irodalomban eddig azonban csak a szarvasmarha szérumalbumin enyhe savas közegben bekövetkező dimerizációját vizsgálták (17), humán vizeletalbumin dimerizációs készségére adatot nem találtunk. HPLC-s módszerünk segítségével vizsgálni tudtuk a vizeletalbumin dimer és monomer formájának változását 2,5 év távlatában. Eredményeink azt mutatják azonban, hogy a vizelet albuminnak csak a monomer formája csökkent szignifikánsan, míg a dimer forma nem mutatott szignifikáns változást.

Az általunk származtatott DMR hányadosok – melyek a dimer vizelet albumin százalékos arányát mutatja a monomerhez képest – 2,5 év alatt észlelet szignifikáns változása korrelált a vizeletek pH-jával. Azonban mind a DMR hányadosok változása, mind a

pH-val való összefüggés kizárólag a monomer vizeletalbumin-forma változásának következménye. Ezen eredményünk is megerősíti azt a feltételezést, hogy a HPLC-vel mérhető vizeletalbumin koncentrációjának hosszú távon mérhető csökkenése pH-függő, továbbá arra is enged következtetni, hogy ezen szignifikáns csökkenés nem magyarázható csak az albumin dimerizációjával. Így más mechanizmusok – mint pl. degradáció, vagy nagyobb egységekké történő aggregáció – lehetnek a csökkenés okai.

Szintén ismert tény, hogy a nem immunreaktív vizeletalbumin egy proteolitikusan részben emésztett, de nem-denaturáló közegben diszulfid hidak által még intakt mólsúlyú (66 kDa) albuminforma, mely redukáló ágensek hatására kisebb darabokra fragmentálódik (8). Vizsgálatunk során mértük mind a tárolt, mind a frissen gyűjtött vizeletek összes, szabad szulfhidrilcsoportjainak mennyiségét, hogy megállapítsuk, vajon a szabad szulfhidril csoportok szerepet játszanak-e a HPLC-vel detektálható albuminuria csökkenésben a diszulfid kötések redukálása, így a fragmentálódás elősegítése által. Célunk volt ezen kívül az összes, szabad szulfhidril csoportok koncentrációját befolyásoló faktorok felderítése is. *Nem tudtuk 2005-ben elvégezni a vizeletek szabad szulfhidril csoportok meghatározását, csak a 2,5 éves -80°C-os tárolás után. Ahhoz, hogy össze tudjuk hasonlítani a tárolt és a friss vizelet szabad szulfhidril csoportjainak mennyiségét 2008-ban újabb 30, klinikai paraméterek tekintetében a 2005-ös betegcsoporttal azonos diabeteses beteget vontunk be.* Szoros összefüggést találtunk friss vizeletekben a szabad szulfhidrilcsoportok száma és a pH között, amely összefüggés a tárolt vizeletekben már nem volt kimutatható. Továbbá azt találtuk, hogy a szabad szulfhidrilcsoportok száma szignifikánsan csökkent a tárolt vizeletmintákban. *Ezt a tényt tükrözi az az eredményünk is miszerint a 2,5 éves tárolás során átlagosan 0,5-tel nőtt a vizeletek pH-ja, azaz a savas közeget többek között fenntartó szabad szulfhidrilcsoportok koncentrációja jelentősen csökkent*. Ez azt jelenti, hogy a vizeletnek potenciálisan magas redukáló kapacitása van, amely pH-függő, és amely szerepet játszhat a HPLC-vel mérhető albuminuria csökkenésben azáltal, hogy a nem immunreaktív albumint fragmentálja.

Következtetésként levonhatjuk, hogy a hosszú idejű, –80 °C-os tárolás utáni HPLC-s albuminuria-mérés megbízhatatlan eredményeket hoz, melyek félrevezethetik a klinikai predikciót. A vizeletalbumin koncentrációjának HPLC-s mérésére csak friss minta használata javasolt. A tárolás során a HPLC-vel mért pH-függő albuminuria-csökkenés egyik oka lehet a szulfhidrilcsoportok nagy száma a vizeletben, amelyek mennyisége szintén pH-függő. Ezen kívül a vizelet egyéb, eddig nem vizsgált tulajdonságai is szerepet játszhatnak a kevésbé stabil, nem immunreaktív albuminforma mennyiségének csökkenésében.

Irodalom

1. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, et al. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. Diabet Med 1984; 1:17-19.
2. Weis U, Turner B, Gibney J, et al. Long-term predictors of coronary artery disease and mortality in type 1 diabetes. QJM 2001; 94:623–630.
3. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med. 2001; 249:519–526.
4. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002; 106:1777-1782.
5. Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol (Copenh). 1982; 100:550-555.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int. 1987; 31:673-689.
7. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immunounreactive intact albumin in urine of diabetic patients. Am J Kidney Dis 2003; 41:336-342.
8. Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. Clin Chem 2004; 50:2286–2291.
9. Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. Clin Biochem 2004; 37:105-111.
10. Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with HPLC. Kidney Int Suppl 2004; 92:S69-S75.
11. Polkinghorne KR, Su Q, Chadban SJ, et al. Population prevalence of albuminuria in the Australian Diabetes, Obesity,and Lifestyle (AusDiab) study: Immunonephelometry compared with high-performance liquid chromatography. Am J Kidney Dis 2006; 47:604-613.
12. McQueen MJ, Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Yusuf S. Reevaluation by high-performance liquid chromatography: Clinical significance of microalbuminuria in individuals at high risk of cardiovascular disease in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. Am J Kidney Dis 2006; 48:889–896.
13. Magliano DJ, Polkinghorne KR, Barr EL, et al. HPLC-detected albuminuria predicts mortality. J Am Soc Nephrol 2007; 18:3171-3176.
14. Brinkman JW, Heerspink HL, de Zeeuw D, et al. Urinary pH affects albumin concentrations after prolonged frozen storage. Nephrol Dial Transplant 2007; 22:3670.
15. Brinkman JW, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ, et al. Apparent loss of urinary albumin during long-term frozen storage: HPLC vs immunonephelometry. Clin Chem 2007; 53:1520-1526.
16. Brinkman JW, de Zeeuw D, Gansevoort RT, et al. Prolonged frozen storage of urine reduces the value of albuminuria for mortality prediction. Clin Chem 2007; 53:153-154.
17. Brahma A, Mandal C, Bhattacharyya D. Characterization of a dimeric unfolding intermediate of bovine serum albumin under mildly acidic condition. Biochim Biophys Acta 2005; 1751:159-169.

A hypertonia és nephrologia folyóirat története. I.*

History of the hungarian journal of Hypertension and Nephrology I.

Alföldi Sándor[1], Radó János, Reusz György[2]
[1]*Főv. Szt. Imre Kórház, Budapest,*
[2]*Semmelweis Egyetem, 1. Sz. Gyermekklinika, Budapest*

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (2):94-95.

Levelezési cím:
Prof. Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós utca 25.

A Hypertonia és Nephrologia folyóirat hivatalos lap, két magyar orvostudományi társaság, a *Magyar Hypertonia Társaság* (MHT) és a *Magyar Nephrologiai Társaság* (MANET) orgánuma. 1997-ben alapították, a jelenlegi számok már a 13. évfolyam részét képezik. Tudományos és továbbképző közleményeket, ajánlásokat, szakmai információkat, kongresszusi beszámolókat, pályázati hirdetményeket és egyéb híreket közöl. Egyebek mellett, a tudományos fokozatot szerzettekről személyi és tudományos tájékoztatót is ad. Szabályos időközökben, kéthavonként jelenik meg, olykor színes képanyaggal. A tagdíjat fizető társasági tagok és a nagyobb könyvtárak térítésmentesen jutnak hozzá. Legújabban, még a nyomdai megjelenés előtt, az interneten – ugyancsak térítésmentesen – online is olvasható. Impakt faktora nincs, és nem szerepel a hazai kiemelten minősített orvostudományi szakmai folyóiratok között sem. Mégis a Hypertonia és Nephrologiában megjelent anyagokra való hivatkozás gyakran szerepel a különböző orvosi szakmák képviselőinek magyarnyelvű publikációiban, mindenekelőtt azokban melyeket a doktori iskolák hallgatói írnak és főként a PhD-s tézisekben. A Lap tehát az oktatásban és mondhatni, hogy még a hazai orvostudományi közéletben is bizonyos vonatkozásokban központi szerepet tölt be. Mindezért az olvasói kör viszonylag szélesnek mondható, túl a MANET kb. 400-as és a MHT 1700-at megközelítő taglétszámán, mintegy 1000 oktató háziorvoshoz is eljut. A Lap ezen szerepe már a megindításakor nyilvánvaló volt, már említettük, hogy a Hypertonia és Nephrologia már indulásakor is hézagpótló szerepet töltött be, és az idők folyamán tovább fokozódott ismertsége és olvasottsága.

A Hypertonia és Nephrologia folyóirat arculatát a lap alapítói; *Farsang Csaba* és *Alföldi Sándor*, az első felelős szerkesztő P*olyák József* és a kiadó *Gál Tibor* határozták meg. 1999 óta *Alföldi Sándor* a felelős szerkesztő, *Radó János* a főszerkesztő, *Reusz György*, illetve *Pécsváradi Zsolt* társszerkesztők. A szerkesztőbizottság alapító elnökei *Farsang Csaba* és *Nagy Judit*, a jelenlegi társelnökök *De Châtel Rudolf* és *Túri Sándor*.

Nemzetközi Szerkesztő Bizottság [*Ganten* (Berlin), *Hercz* (Toronto), *Julius* (Ann Arbor), *Kovács* (Bratislava) *Mancia* (Milano) *Reid* (Glasgow), *Ruilope* (Madrid) néhai *Vas* (Toronto) *van Zwieten* (Amsterdam)] is támogatja a szerkesztők munkáját.

A folyóirat célkitűzéseit úgy fogalmaztuk meg, hogy az elnevezésnek 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 nemzetközi tudományos együttműködés fejlesztése érdekében a Lap angol nyelvű cikkeket is közöl. Így került sor a hazai tudományos közélettel kapcsolatot tartó világszerte ismert tudományos kutatók (*Odendaal*, Dél-Afrika, *Satlin,* New York, USA, *Bayliss*, Georgetown, USA, *Luft*, Berlin, Németország, *Karet*, Cambridge, Anglia, *Feehally*, Leicester, Anglia) összefoglaló közleményeinek eredetiben való közlésére.

A Hypertonia és Nephrologia a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája által ajánlott folyóirat. Visszamenőlegesen elektronizált és – néhány korai szám kivételével – a teljes anyag olvasható! Érdemesnek látszott néhány adat beiktatásával egy kissé statisztikailag is jellemezni a folyóiratot. Mégpedig azon évek áttekintésével, amikor az anyag viszamenőleges elektronizáltsága teljes volt. Így a 2002 január 1. és 2008 szeptember 30. közötti időszakot vettük figyelembe, ami gyakorlatilag (egy negyedév híján) 7 évnek felel meg. Hét év alatt összesen 45 lapszám jelent meg, ami évi 6,4 számnak felel meg, tehát megközelítőleg kéthavi megjelenésnek. A 45 lapszámból 28 rendes folyóiratszám volt, míg 17 ún. különszám, vagyis szupplementum.

* A „MHT 2008 Évkönyv”-be (Főszerkesztő: Dr. Kiss István) írt részlet.

Utóbbi a szaksajtóban e kifejezés számára elkülönített formát követte, tehát rövidebb, mint a rendes szám, és különleges publikációkat tartalmaz, szakmai ajánlásokat, klinikai farmakológiai vizsgálatokat és tájékoztatókat, tudományos gyorshíreket stb. A folyóirat tartalma tehát 62%-ban rendes számokban jelent meg.

Hét év alatt összesen 45 lapszámban 209 cikket közölt a folyóirat, számonként átlagosan 4,6 cikket. Figyelembe kell vennünk, hogy a rendes számokban ennél több, a szupplementumokban ennél kevesebb cikk volt. Azt is meg kell, hogy említsük, hogy a cikkek közé csak az ún. összefoglaló közleményeket és a témákat mélyrehatóan, széleskörű elemzéssel tárgyaló közleményeket (az angolszász szakirodalomban „full paper" és amelyeket a továbbiakban „egyéb közlemények"-ként sorolunk fel) vettük be, a rövid publikációkat, leveleket, kongresszusi beszámolókat stb. nem). A 209 cikkből 151 összefoglaló közlemény (72,2 %) 58 egyéb közlemény (27,8 %) volt. *Megállapítható, hogy folyóiratunkban a publikációk zöme továbbképző, oktató jellegű összefoglaló közlemény és sokkal kevesebb helyet foglalnak el a részletekbe menő eredeti kutatások.* Érdekes, hogy míg az összefoglaló közleményekben kb. egyenlő mértékben oszlanak meg a hypertonologiai és nephrologiai témák (151-ből 77 hypertonologiai és 74 nephrologiai), az 58 egyéb közleményből csak 15 hypertonologiai, 43 nephrologiai körű. *Felmerül annak lehetősége, hogy az eredeti nephrologiai kutatások száma talán nagyobb, mint a hypertonologiaié.* Ezzel szemben a 17 *szupplementumban* helyet foglaló 51 cikkből 47 öszefoglaló közlemény (92,2%!), de itt 35 cikkel *a hypertonologia dominál (74,5%),* míg a nephrologiára csupán 12 publikáció (25,5%) jut.

A Lap 28 rendes számában öszesen 158 cikk jelent meg, 5,64 cikk számonként. Ebből összefoglaló közlemény 104 volt (65,8%), míg egyéb közlemény 54 (34,2%). Figyelemreméltó, hogy a nephrologia és hypertonologia aránya mind az összefoglaló közleményekben (62:42, azaz 59,6%: 40,4%), mind az egyéb közleményekben (38:16, azaz 70,3%:29,6%) volt, ami tehát a nephrologiának kedvezett. *Úgy látszik, hogy a rendes számokban lévő anyagot inkább a nephrologia, míg a szupplementumokban lévőket inkább a hypertonologia dominálja, de a sokéves áttekintésben a teljes anyagban egyenlő megoszlás lelhető fel.*

Hypertonia és Nephrologia folyóiratnak hazai körökben széleskörű idézettsége van. Eredményesen szolgálja a PhD-képzést, a doktoranduszok kutatási eredményeinek tág teret biztosít, közli az eredményesen szerepelt jelöltek fényképét, életrajzát és téziseit. Tudományos vitákra ösztönöz, szabad levelezési rovatot tart fenn. Nyitott minden szellemi megnyilvánulásra, készséggel alapít rovatot a tehetségesek és egy egy témát mélyebben kiaknázók számára. Minden cikkét lektoráltatja, és az építő és segítőkész kritikával mintegy motorja a kutatások továbbfolytatásának. Ezt a szellemet a Társaságok a Lap anyagi támogatásával is honorálják, ami fontos a hirdetésekből szerzett jövedelem mellett a Lap fenmaradásához. A Hypertonia és Nephrologia folyóirat így segíti behozni azt az időbeli lemaradást, ami a névadó szakmák igazi kibontakozását hátráltatta, és ami a jelenleg dolgozó orvosgenerációk számára remélhetőleg ismeretlen, vagy legalábbis csak történelmi emlék.

A Magyar Nephrologiai Társaság 2009-ben meghirdetett pályázatai

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (2):96-100.

A Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) az alábbi négy területen teszi közzé pályázati felhívását:

I. Tudományos közlemények (alapkutatás és klinikai kutatás) díjazása
II. Klinikummal kapcsolatos továbbképző közlemények díjazása
III. A kutatásfejlesztés hazai támogatása
IV. Külföldi kongresszusi részvétel támogatása

I. A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG KÉT TUDOMÁNYOS DÍJAT HIRDET MEG, MELY PÁLYÁZAT ÚTJÁN NYERHETŐ EL

A díjak megnevezése:
„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj (alapkutatás)"

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj (klinikai kutatás)"

Az egyik díjjal nívós klinikai kutatást kívánunk méltányolni, míg a másik az alapkutatás területén született alkotást jutalmaz.

A tudományos közlemény megjelenésének időpontja:
2008. január 1.–2008. december 31.

A pályázatok beküldési határideje:
2009. április 30.

A pályázatok elbírálásának határideje:
2009. május 31.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát mérlegelve a MANET vezetősége dönt. A díj (oklevél) átadására a Magyar Nephrologiai Társaság 2009. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor.

A pályázatok - a tudományos közlemények eredeti példányban – és ha elérhető pdf file formában is – az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága
Dr. Varga Zsuzsa, Tudományos Bizottság Titkára
vargazs@internal.med.unideb.hu
Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:
Dr. Balla József:
balla@internal.med.unideb.hu
Dr. Varga Zsuzsa:
vargazs@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: *„MANET Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj"*
Kérjük jelölje meg, hogy klinikai vagy elméleti témakörben kívánja pályázatát benyújtani.

II. A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG KLINIKAI DÍJAT HIRDET MEG, AMELY PÁLYÁZAT ÚTJÁN NYERHETŐ EL

A díj neve:
„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye Díj"

E díj odaítélésével a Magyar Nephrologiai Társaság a betegellátást közvetlenül segítő, színvonalas nephrologiai témájú továbbképző (összefoglaló) közlemények és monográfiák jelentőségét kívánja elismerni és e cikkek szerzőinek munkáját méltányolni.

A közlemény/monográfia megjelenésének időpontja:
2008. január 1.–2008. december 31.

A pályázatok beküldési határideje:
2009. április 30.

A pályázat elbírálásának határideje:
2009. május 31.

A díj odaítéléséről az Oktatási Bizottság javaslata alapján a Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége dönt. A díj (oklevél) átadására a Magyar Nephrologiai Társaság 2009. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor.

A pályázat – a közlemény eredeti példánya és pdf. formátum – az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Oktatási Bizottsága
Dr. Kárpáti István, Oktatási Bizottság vezetője
Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum,
Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Pf.: 19.

Információk:
Dr. Kárpáti István:
karpati@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: *„MANET Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye Díj"*

III. A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG „KUTATÁSFEJLESZTÉSI PÁLYÁZATA"

A pályázat a magyar nephrologiai kutatások támogatását célozza és segíti a Magyarországon kialakult nephrologiai kutató centrumok kutatási aktivitását.

A pályázat feltételei:
A pályázó, illetve PhD-hallgatók esetén a témavezető legalább öt éve tagja a MANET-nek, két oldalt nem meghaladó tudományos munkaterv. Bemutatandó a jelenleg folyamatban levő tudományos támogatások, pályázatok típusa és összege, az idegen nyelvű közlemények listája.

A pályázat elbírálási feltétele:
Az intézetvezető igazolása, illetve PhD-hallgatók esetén a témavezető véleményezése, hogy kivitelezhetőnek látja a pályázatban kifejtett kutatási tervet.

A pályázattal elnyerhető összeg:
maximum 500 ezer forint.

Egy évben hat főnél több MANET kutatási támogatás nem adható ki. A MANET Költségvetésében meghatározott összeg oszlik meg a támogatott pályázatok között.
A pályázat beadásának határideje:
2009. április 15.

A pályázat elbírálásának határideje:
2009. május 31.

Az elnyert kutatási támogatást igazoló okmány a 2009. évi MANET Nagygyűlésen kerül átadásra.

A pályázati űrlap a következő email címen igényelhető:
Dr. Varga Zsuzsa Tudományos Bizottság titkára:
vargazs@internal.med.unideb.hu

A tudományos pályázat az alábbi címre nyújtható be:
Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága
Dr. Varga Zsuzsa, Tudományos Bizottság Titkára
Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum,
Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:
Dr. Balla József:
balla@internal.med.unideb.hu
Dr. Varga Zsuzsa:
vargazs@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: *„MANET Kutatásfejlesztési Pályázat"*

IV. A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG PÁLYÁZATI FELHÍVÁSA KÜLFÖLDI KONGRESSZUSI RÉSZVÉTEL TÁMOGATÁSÁRA 2009-BEN

A Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) vezetősége elsősorban azon tagjainak a kongresszusi részvételét kívánja támogatni, akik Magyarországon dolgoznak és az itt végzett tudományos munkájukat kívánják *nemzetközi kongresszuson* bemutatni előadás vagy poszter prezentálásával.
A MANET csak utólag – a Társaság nevére és címére kiállított számla ellenében - a részvételi költségek egy részét (szállás, utazás, részvételi díj) tudja megtéríteni azoknak, akik az alábbi pályázati feltételeknek megfelelnek.

Pályázati feltételek:
Támogatásban csak az részesülhet, aki legalább egy éve rendes tagja a Magyar Nephrologiai Társaságnak és nemzetközi kongresszuson elfogadott előadása vagy posztere van. Több szerző esetén egy prezentációval csak egy támogatás pályázható meg.

A Magyar Nephrologiai Társaság elsősorban a legrangosabb nemzetközi nephrologiai konferencián való részvételt támogatja. Ezek az ISN, az ESPN, az IPNA, az EDTA, az ASN valamint a Duna szimpózium. Az anyagi lehetőségektől függően a társaság más kongresszuson nephrologiai témában tartott előadást egyedi elbírálás alapján támogathat.

A vezetőség egy tagnak évente csak egy alkalommal, a benyújtott számla értékéig, de legfeljebb 50 000 (azaz ötvenezer) Ft támogatást ítélhet meg.

A kongresszusokon történő részvétel támogatására rendelkezésre álló keretet a MANET az éves költségvetésben határozza meg. Pályázni folyamatosan lehet. A vezetőség a pályázatokat a beérkezés sorrendjében a soron következő vezetőségi ülésen bírálja el.

A támogatás elnyerésére az alábbi címre írásban benyújtott kérelemmel lehet pályázni, melynek tartalmaznia kell az elfogadott absztrakt másolatát és az elfogadás kongresszusi visszaigazolását. A pályázat beérkezéséről és a vezetőség határozatáról a pályázó az általa megadott e-mail címre kap értesítést.

A támogatás kifizetését az eredeti számla beérkezését követően a könyvelő utalja át a pályázónak. A támogatás zavartalan kifizetése érdekében, a szabályos számla nélkülözhetetlen. A MANET titkára a pályázat elbírálásával egyidejűleg tájékoztatást ad a számlázással és a kifizetéssel kapcsolatos teendőkről.

Beküldési cím:
Dr. Szabó András,
Semmelweis Egyetem I. sz.
Gyemekgyógyászati Klinika,
1083 Budapest, Bókay János u. 53.
e-mail: szaband@gyer1.sote.hu
Tel: 06 20 8258248

Dr. Túri Sándor
egyetemi tanár
MANET elnöke

Dr. Balla József
egyetemi tanár
MANET alenöke
Tudományos Bizottság vezetője

Dr. Kárpáti István
egyetemi docens
MANET főtitkára
Oktatási Bizottság vezetője

PÁLYÁZATI KIÍRÁS
A MAGYAR VESE-ALAPÍTVÁNY HÁRSING LÁSZLÓ ÉS TARABA ISTVÁN DÍJÁRA

A **Magyar Vese-Alapítvány** 1999-ben két tudományos díjat alapított nephrologiával foglalkozó fiatal szakemberek számára: a ***Hársing László díjat*** elméleti, a ***Taraba István díjat*** klinikai nephrologiai oktató, kutató vagy betegellátó tevékenység elismerésére.

Az Alapítvány ezennel tizedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek nephrologiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb.

A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírását annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez. Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább.

A pályázatot az Alapítvány elnökének kell megküldeni ***2009. május 31-ig*** e-mailen (rosivall@net.sote.hu) vagy három példányban (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A pályázat elbírálásának határideje: 2009. június 30.

Az emlékérem, illetve az azzal járó 100 000 Ft pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság 2009. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor.

Átadáskor a jutalmazottak rövid előadás formájában összefoglalják eredményeiket és megemlékeznek a díj névadójáról.

Prof. Dr. Rosivall László
Magyar Vese-Alapítvány elnök

A Magyar Vese-Alapítvány pályázatot hirdet a

„CENTER OF EXCELLENCE" HUNGARIAN KIDNEY FOUNDATION/ „KIVÁLÓSÁGI KÖZPONT" MAGYAR VESE-ALAPÍTVÁNY CÍM ELNYERÉSÉRE

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával a fenti cím/elismerés alapítására határozta el magát az alábbiak szerint:

1. A nephrologia vagy valamely határterületének nemzetközi szinten is kiemelkedő aktivitású egységei (kutató-, és/vagy betegellátó-, és/vagy oktató intézmény, csoport, stb.) pályázhatnak a fenti címre.
2. A sikeres pályázat feltétele, hogy az adott szakterületen dolgozók együttesében legalább egy vezető beosztású, nemzetközileg ismert és elismert, tudományos fokozattal, tevékenységgel és publikációval rendelkező szaktekintély aktívan részt vegyen.
3. A pályázónak rendelkeznie kell az adott szakterület műveléséhez szükséges nemzetközi szintű infrastruktúrával. A műszereken és egyéb berendezéseken túlmenően ehhez hozzátartoznak a modern informatikai eszközök, illetve a nemzetközi és a hazai folyóiratokkal és könyvekkel rendelkező könyvtár is.
4. A „Center of Excellence"-nek, „Kiválósági Központ"-nak élen kell járnia a szakterületi utánpótlás nevelésében, a graduális és a postgraduális képzésben is.
5. A pályázó vállalja, hogy aktivitásáról, eredményeiről minden évben a szakterület művelői számára könnyen hozzáférhető formában írásban vagy szóban nyilvánosan beszámol.

A címre pályázni lehet minden évben április 15-ig a Magyar Vese-Alapítvány elnökéhez címzett és a titkárságra küldött a fentieket bizonyító adatokkal. A pályázat eredményességéről és annak kihirdetési helyéről és idejéről szakértők bevonásával az Alapítvány elnöke dönt.

A nyertes pályázó jogosult a cím használatára mindaddig, amíg a fenti feltételek fennállnak. Ezek esetleges változását a pályázó köteles bejelenteni az Alapítványnak, ugyanakkor az Alapítvány időről-időre ellenőrzi a feltételek meglétét.

A cím használata mellett a nyertes pályázó egy tagot delegálhat a Magyar Vese-Alapítvány Tanácsadó Testületébe.

Prof. Dr. Rosivall László
Magyar Vese-Alapítvány elnöke

NEPHROLOGIÁÉRT DÍJ

Magyar Vese-Alapítvány

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

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

Prof. Dr. Rosivall László
Magyar Vese-Alapítvány elnöke

XIV. DEBRECENI NEPHROLOGIAI NAPOK

országos továbbképző tanfolyam

2009. június 3–6.

www.nephrologia.com

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Belgyógyászati Intézet I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., Pf.: 19. Tel.: (52) 413-653, Fax: (52) 319-781

Az 50 kreditponttal akkreditált Debreceni Nephrologiai Napok (DNN) az idén is színes szakmai programot kínál a résztvevőknek a klasszikus klinikai nephrologiai témákon túl a hypertonologia, diabetologia, lipidologia, cardiologia, angiologia, hematologia, táplálkozástudomány, endocrinologia és transplantologia nephrologiai határterületi kérdéseiről. A részletes szakmai program hamarosan megtekinthető lesz a kongresszus honlapján.

AKKREDITÁCIÓ

Kötelező szinten tartó: belgyógyász, nephrologus **(50 kreditpont)**
Kötelezően választható: *családorvos, rezidens, gyermekgyógyász, aneszteziológiai és intenzív terápiás, kardiológus, diabetológus, hypertonológus és urológus szakorvos* **(50 kreditpont)**
PhD-hallgatóknak: 0,8 kreditpont
Egészségügyi szakdolgozóknak: akkreditációra előterjesztve

A KONFERENCIA ÉS A KIÁLLÍTÁS IDEJE, HELYE

2009. június 3-6. Debreceni Egyetem OEC Elméleti Tömb

A TANFOLYAM DÍJA

2009. május 6-ig történő jelentkezéssel és befizetéssel:

Orvosoknak és kísérőknek:	17.000,-Ft	+20% Áfa
Határidő után (május 7. – június 2.):	19.000,-Ft	+20% Áfa
A kongresszus idején (június 3-6):	22.000,-Ft	+20% Áfa
Nővéreknek:	12.000,-Ft	+20% Áfa
Határidő után (május 7. – június 2.):	14.000,-Ft	+20% Áfa
A kongresszus idején (június 3-6):	17.000,-Ft	+20% Áfa

A regisztrációs díj befizetése az alábbiakra jogosít:

- szakmai programok (június 3-6.)
- szakmai verseny (június 6.)
- tanfolyamzáró teszt (június 6.)
- esti kulturális programok
- a DNN helyszíneinek térképe (postázzuk)
- kongresszusi táska, névkitűző, ruhatár
- részvételről szóló oklevél

JELENTKEZÉSI LEHETŐSÉGEK

A kongresszus honlapján (www.nephrologia.com)

- On-line regisztrálás (április 1-től)
- Postai úton

A *részletes szakmai programot tartalmazó meghívó* a titkárnőtől igényelhető:
Pápai Zsuzsanna Tel.: 52/413-653 E-mail: zspapai@internal.med.unideb.hu

Cím: XIV. Debreceni Nephrologiai Napok
Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet
I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

INFORMÁCIÓ AZ ELŐADÓKNAK ÉS A KIÁLLÍTÓKNAK

Dr. Kárpáti István
Tel.: 52/413-653
E-mail: karpati@internal.med.unideb.hu

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 szekesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatisztikai közleményeket, valamint kinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges.Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

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

FORMAI SZEMPONTOK

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

A kéziratokat elektronikus formában kérnénk beküldeni, doc, illetve rtf kiterjesztésű file-okban. A szöveg, az irodalom ne tartalmazzon internethivatkozásokat! A közlemény elemei: címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék. *A címoldal 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 dolgozat igényli.

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

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között 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.

Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák és a táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal - megegyezően a szövegbéli utalásokkal. Az ábramagyarázatok, a táblázatok a leadott cikk végén sorszámmal és címmel szerepeljenek. A cikkhez adott, átrajzolást nem igényelt ábrákat/fotókat minimum 300 dpi felbontással, minimálisan 10 cm kimeneti méretben kérjük tiff, eps, jpg kiterjesztésű file-okban. Az átrajzolást igénylő vonalas ábrák átlátható, jól értelmezhető utasításokat nyújtsanak. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles 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. (Elfogadható a rövidítésjegyzék is.)

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós u. 25.
e-mail: janosrado@t-online.hu

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

Dr. Alföldi Sándor
Fővárosi Szent Imre Kórház,
Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi út 12-16.
sandor.alfoldi@gmail.com