

Szerkesztőbizottság társelnökei:

Nagy Judit, Farsang Csaba

Nemzetközi szerkesztőbizottság:

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

Szerkesztőbizottság:

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

Főszerkesztő:

Radó János

Felelős szerkesztő:

Alföldi Sándor

Társszerkesztők:

Pécsvárady Zsolt, Reusz György

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar HypertoniaTársaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

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

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

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik kéthavonta. A társaságok tagjai számára ingyenes.

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

Példányonkénti ára: 550.- Ft + postaköltség.

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

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

A lapot kiadja: MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

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

Felelős kiadó: Gál Tibor

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.

Ontogeny of potassium transport in the distal nephron

Lisa M. Satlin, M.D.

Associate Professor

Division of Nephrology Department of Pediatrics and Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, N.Y., U.S.A.

Correspondence

Lisa M. Satlin, M.D. phone: (212) 241-7148

Box 1664 fax: (212) 426-1972

Mount Sinai School of Medicine e-mail: lisa.satlin@mssm.edu

One Gustave L. Levy Place

SUMMARY Kidneys of full-term newborn humans and animals conserve K^+ , a condition essential for somatic growth. The cortical collecting duct (CCD) within the distal nephron is uniquely adapted to retain total body K^+ early in life. CCDs isolated from newborn rabbits and microperfused *in vitro* show no net K^+ secretion until after the third week of life; in contrast, segments isolated from adult animals secrete net K^+ at high rates. The magnitude and direction of net K^+ transport in the CCD reflect the balance of opposing fluxes of K^+ secretion and K^+ absorption, mediated by principal and intercalated cells, respectively. Evidence now indicates that the limited capacity of the CCD for K^+ secretion early in life is due a limited capacity of principal cells for K^+ secretion, due, at least in part, to a relative paucity of conducting apical K^+ channels. A relative excess of K^+ absorption by intercalated cells may further reduce net urinary K^+ secretion. In fact, fluorescent functional assays identify significant activity of apical H-K-ATPase, a pump which reabsorbs K^+ in exchange for H, in neonatal intercalated cells. Under conditions prevailing *in vivo*, the balance of fluxes mediated by these two cell types likely contributes to the relative K^+ retention characteristic of the neonatal kidney.

Key-words: potassium transport, neonatal kidney, distal nephron

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (1):3–15.

ABBREVIATIONS

CCD:	cortical collecting duct
ENaC:	epithelial Na^+ channel
P_o :	open probability
ROMK:	rat outer medullary K channel
RT-PCR:	reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SK channel:	secretory K channel
TALH:	thick ascending limb of Henle's loop
TEA:	tetraethylammonium

INTRODUCTION Total body K^+ content depends on the balance between intake and output, the latter regulated primarily by renal excretion. The kidneys of the healthy adult, whose homeostatic goal is to remain in zero balance, are responsible for the elimination of ~90% of the typical daily K^+ intake of ~1 mEq per kilogram body weight per day; the residual 10% of the daily K^+ load is lost through the stool (1). However, clearance studies reveal that newborns consistently demonstrate low baseline rates of urinary K^+ excretion, even when corrected for the low glomerular filtration rate prevailing early in life (2). The requirement of the growing subject for K^+ conservation is reflected in the observation that infants maintain a state of positive K^+ balance (2).

Within the fully differentiated nephron, the final renal regulation of K^+ excretion occurs in the connecting and collecting ducts (1; 3-10). Cortical collecting ducts (CCDs) isolated from adult (≥ 8 weeks of age) rabbits and microperfused *in vitro* at physiologic flow rates secrete net K^+

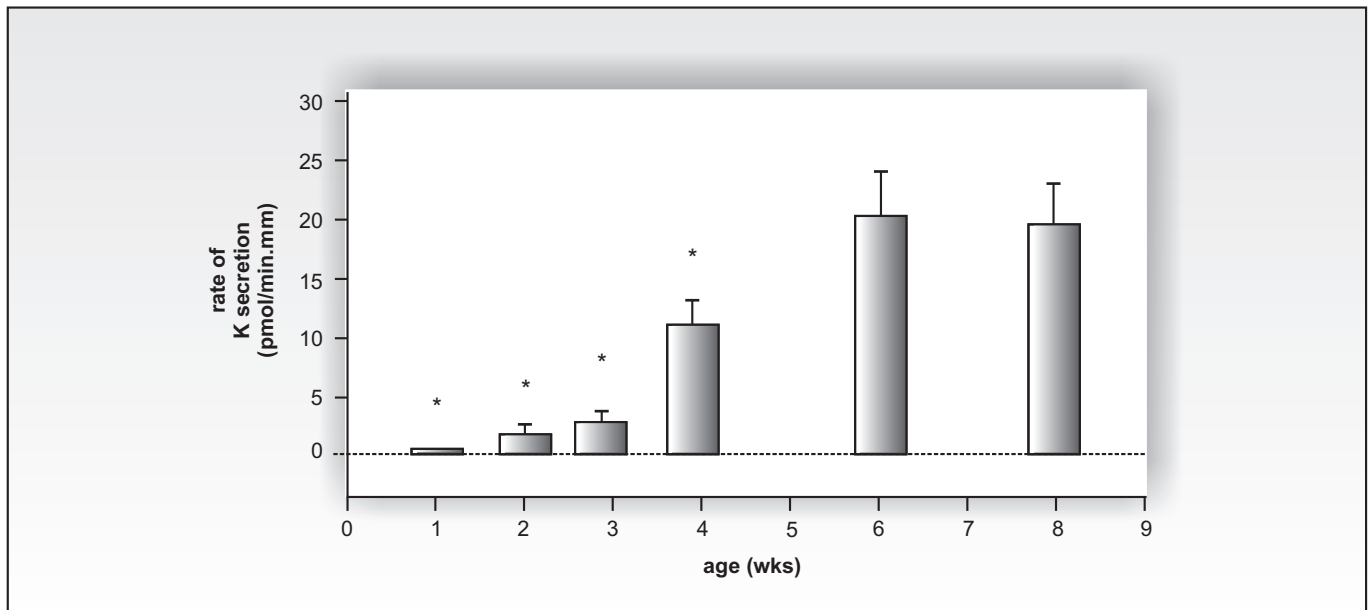


Figure 1. Relationship between postnatal age (in weeks) and net K^+ secretion (pmol/min.mm) in isolated rabbit CCDs microperfused *in vitro* at physiologic flow rates of ~ 1 -2 nl/min.mm. All segments were perfused and bathed in a solution simulating an ultrafiltrate of adult rabbit plasma (140 mM Na^+ , 5 mM K^+). No significant net K^+ transport was detected in segments isolated from animals in the first 3 weeks of life. Net K^+ secretion increased sharply thereafter to reach mature values by the sixth week of postnatal life. Means \pm SE. *, $p < 0.05$ compared to adult (≥ 8 weeks). Adapted and reprinted from (7)

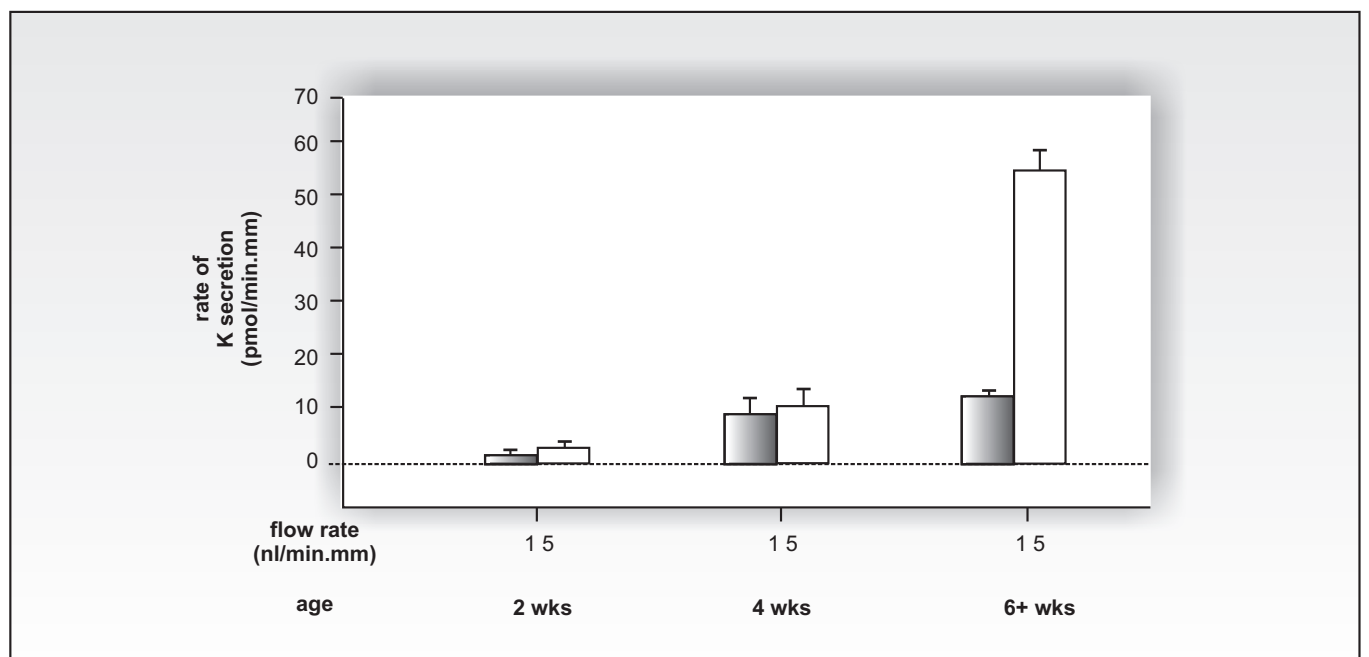


Figure 2. Effect of flow rate (1 and 5 nl/min.mm) on net K^+ secretion (pmol/min.mm) in microperfused CCDs isolated from 2-, 4- and 6-week-old rabbits. All segments were perfused and bathed in a solution simulating an ultrafiltrate of adult rabbit plasma (140 mM Na^+ , 5 mM K^+). A 5-fold increase in tubular fluid flow rate significantly stimulated net K^+ secretion in CCDs isolated from rabbits ≥ 6 weeks of age. However, flow was without effect in the first month of life. Means \pm SE. Adapted and reprinted from (7)

at high rates (*Fig. 1*) (4; 10; 11). Transepithelial net K^+ secretion can be further stimulated as the tubular fluid flow rate increases (*Fig. 2*) (10), as has been reported by others (3; 4; 9). In contrast, net K^+ transport is not detected in

microperfused CCDs from newborn rabbits until the third week of postnatal life (*Fig. 1*) and can not be elicited by increasing tubular fluid flow rate in the first month of life (*Fig. 2*) (10).

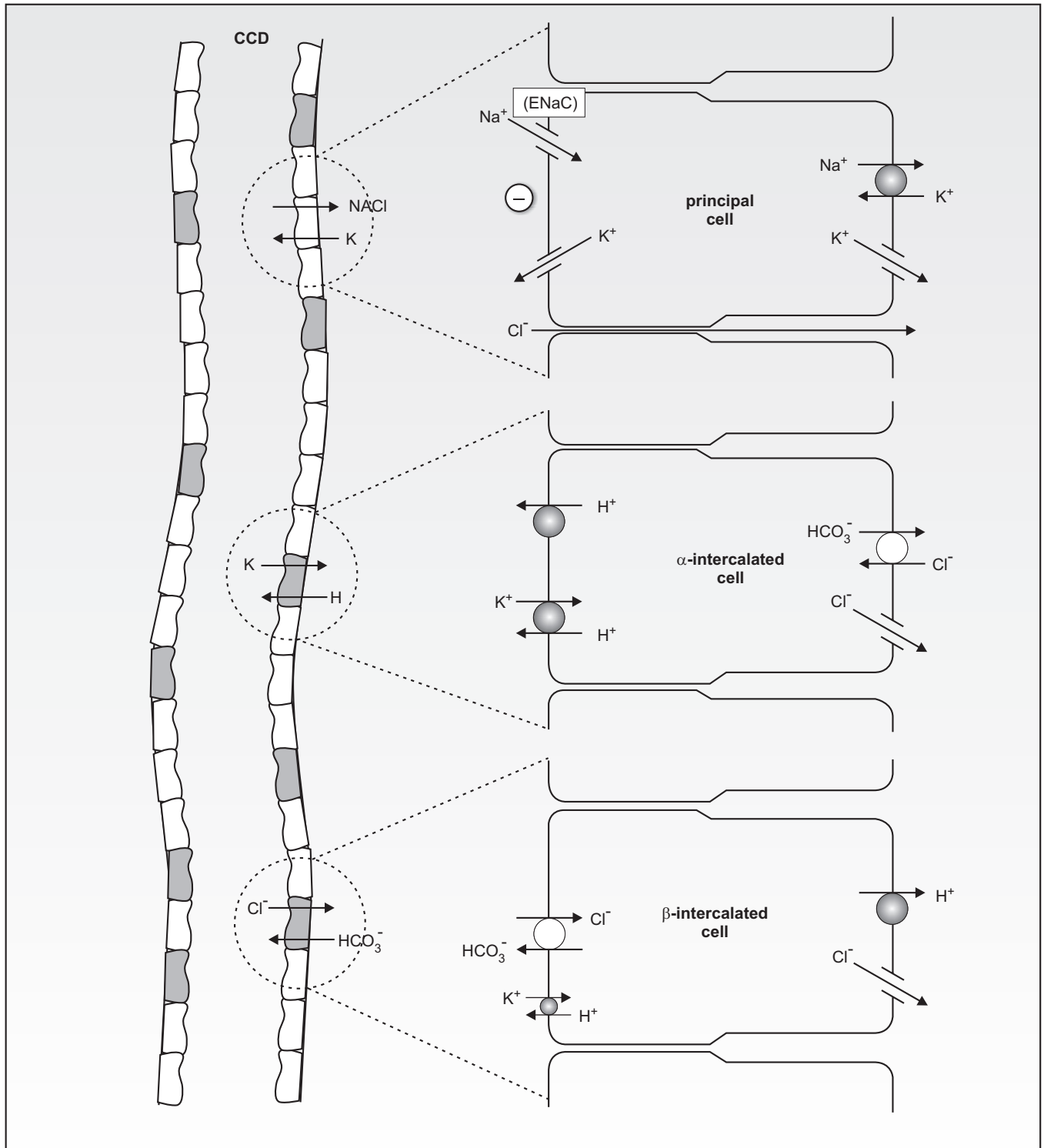


Figure 3. K^+ and Na^+ transport pathways in the fully differentiated CCD, a nephron segment comprised of principal and intercalated cells. The apical Na^+ (ENaC) and K^+ channel(s) in the principal cell are considered to represent the rate-limiting steps in transepithelial Na^+ absorption and K^+ secretion, respectively. Predicted from this model is that K^+ secretion will cease in the absence of Na^+ absorption

The CCD is a heterogeneous structure, comprised of two major cell populations (*Fig. 3*). In the adult, the principal cell, the majority cell type in the CCD, absorbs Na^+ and secretes K^+ (12-14). Intercalated cells, whose primary role is in acid-base transport, may play a role in K^+ reabsorption under certain conditions (6; 15-17). A growing body of evidence now suggests that the direction and magnitude of net K^+ transport in the CCD reflect the balance of simultaneous secretion and absorption, opposing processes mediated by these two major cell types, respectively.

DEVELOPMENTAL ASPECTS OF PRINCIPAL CELL FUNCTION K^+ secretion in the CCD is accomplished by a two-step process. First, K^+ is actively taken up into the principal cell at the basolateral membrane in exchange for Na^+ , a process mediated by the Na-K-ATPase (*Fig. 3*). The high cell K^+ concentration and lumen-negative voltage within the CCD, generated by apical Na^+ entry and its electrogenic basolateral extrusion, create an electrochemical gradient that favors the passive diffusion of cell K^+ into the luminal fluid through apical K^+ -selective channels (1; 7; 18; 19). Basolateral K^+ channels provide a route for intracellular K^+ ions to recycle back into the interstitium (1; 20).

Based on this model of ion transport in the principal cell, the low K^+ secretory capacity of the CCD early in life could be accounted for by an unfavorable electrochemical gradient across the apical membrane and/or a low apical permeability to this ion. Additionally, enhanced paracellular movement of ions through „leaky” tight junctions between epithelial cells in the immature CCD may further reduce transepithelial cation

concentration gradients. Although ultrastructural studies of tight junctions in the developing mammalian collecting duct using freeze fracture techniques have identified complex junctional networks closely resembling those described in similar segments of the adult nephron (21), it is uncertain whether functional maturation of the paracellular pathway in the rabbit CCD contributes, at least in part, to the postnatal increase in net K^+ transport.

Electrochemical gradient: The lumen-negative voltage within the CCD, generated by apical Na^+ entry and its electrogenic basolateral extrusion, and high cell K^+ concentration, creates the electrochemical gradient across the apical membrane of the principal cell.

Na⁺ absorption and transepithelial voltage: We have previously shown that microperfused CCDs isolated from 1-wk-old rabbits show no significant net Na^+ transport (*Fig. 4*) (10). By 2 weeks of age, however, the rate of net Na^+ absorption in the CCD was already approximately half that observed in mature animals greater than 6 weeks of age (*Fig. 4*) (10). Concomitant with the postnatal increase in Na^+ absorption was a parallel increase in transepithelial voltage (10). A similar postnatal delay in the onset of active transcellular Na^+ transport has been reported by Vehaskari et al (22), who showed that the ouabain-sensitive lumen-to-bath ^{22}Na flux in the rabbit CCD, low at birth, increased significantly after the second week of life.

It is well established that high distal tubular flow rates stimulate net K^+ secretion in the distal nephron and CCD (3; 4;

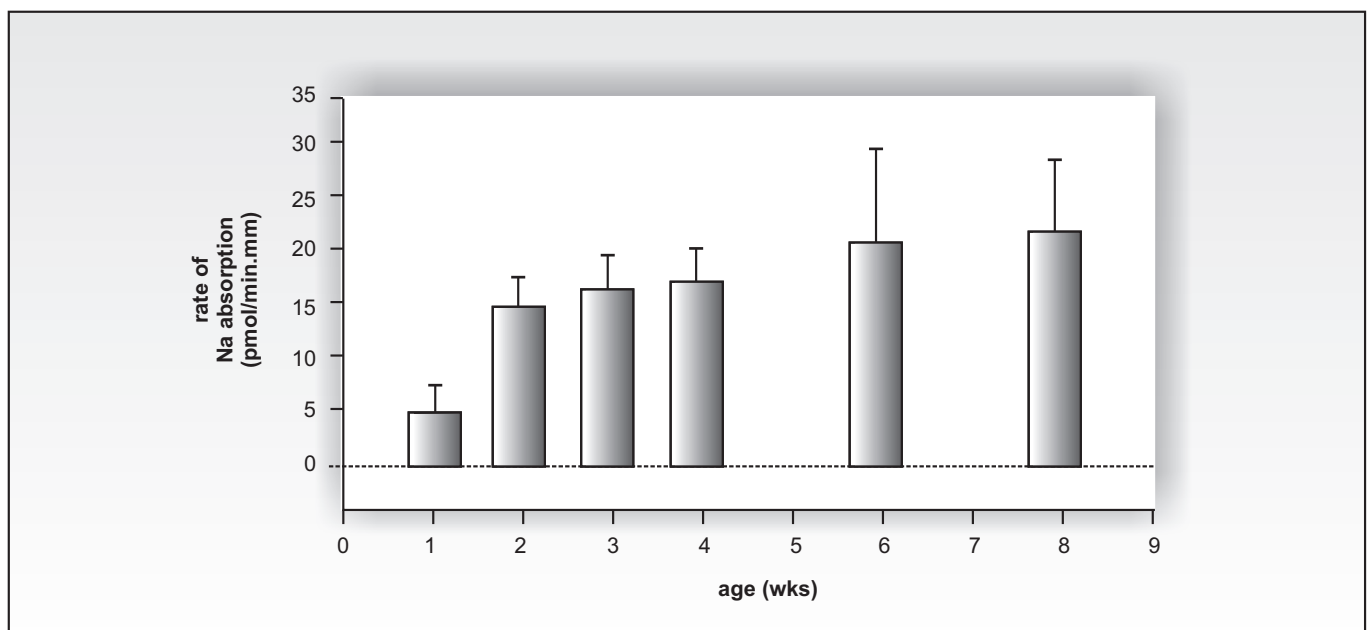


Figure 4. Relationship between postnatal age (in weeks) and net Na^+ absorption in isolated rabbit CCDs microperfused *in vitro* at physiologic flow rates of ~1-2 nl/min.mm. All segments were perfused and bathed in a solution simulating an ultrafiltrate of adult rabbit plasma (140 mM Na^+ , 5 mM K^+). Net Na^+ absorption, absent in the first week of life, surged thereafter. Means \pm SE. *, $p < 0.05$ compared to adult (≥ 8 weeks). Adapted and reprinted with permission from (7)

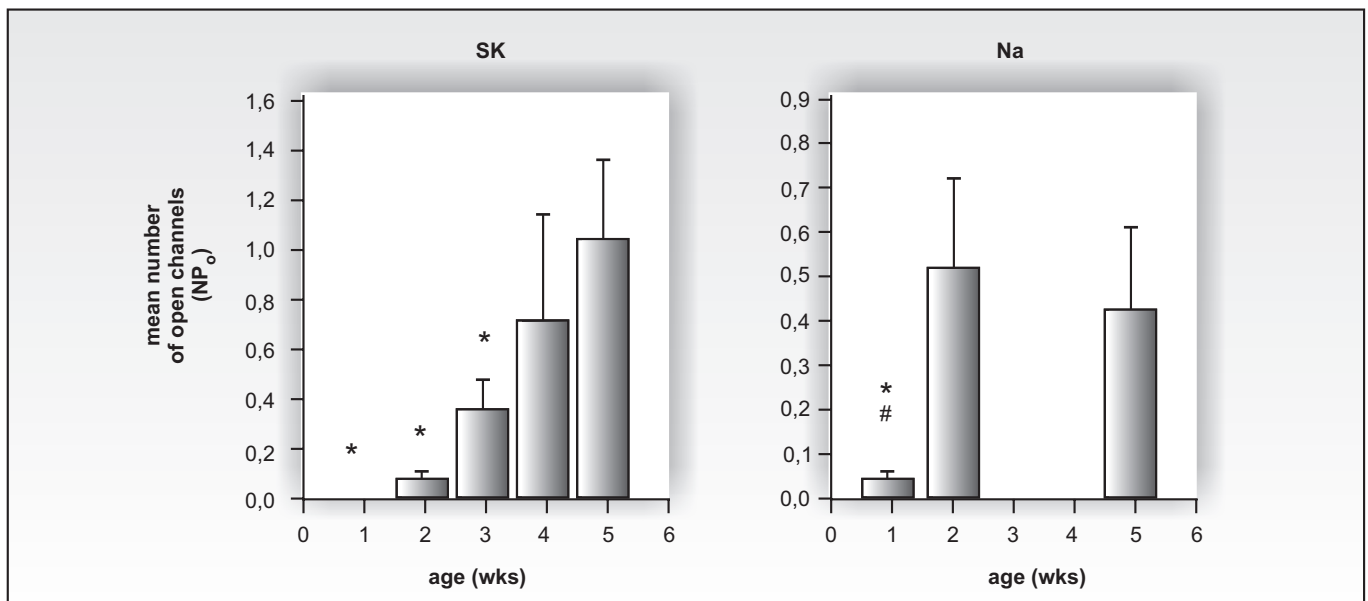


Figure 5. Postnatal changes in mean number of open SK (left) and amiloride-sensitive Na⁺ (right) channels in cell-attached patches of the apical membrane of rabbit principal cells. Age of animals is given in weeks. CCDs from rabbits >5 weeks of age were not examined because the rate of successful seal formation was too low. The number of conducting SK channels increased significantly after birth ($p < 0.05$ by linear regression analysis; $r = 0.99$). The number of conducting Na⁺ channels increased ~30-fold between the first and second weeks of life and remained unchanged thereafter. Means \pm SE. *, $p < 0.05$ compared to 5 week. Adapted and reprinted with permission from (19; 26)

9; 10) and urinary K⁺ excretion (9). This response reflects, at least in part, an increase in delivery to and reabsorption of Na⁺ by principal cells (1; 23), a process that enhances the lumen-negative potential and rate of basolateral K⁺ uptake, thereby increasing the driving force for passive K⁺ efflux across the apical membrane.

The rate-limiting step for transcellular Na⁺ absorption appears to be localized to the apical epithelial Na⁺ channel (ENaC). This amiloride-sensitive channel, characterized by a single-channel conductance in the range of 8-13 pS, has been most thoroughly studied in the adult rat and cultured rabbit principal cell (24; 25). Patch clamp analysis of the maturing rabbit principal cell identified few conducting apical amiloride-sensitive Na⁺ channels in principal cells immediately after birth (Fig. 5) (26). However, by 2 weeks of age, the number of open Na⁺ channels per patch reached a value similar to that observed in the 5-wk-old animals (Fig. 5)(26). This increase in number of conducting channels appeared to be due to both an increase in the number of channels present per patch as well as an increase in open probability (Po) (26).

ENaC, cloned from rat distal colon, exists as a multimeric channel comprised of α , β , and γ subunits (27; 28). Coexpression of the three subunits in oocytes reconstitutes a channel with ion selective permeability, gating properties and pharmacologic profile similar to the native channel (28). Expression of message encoding the three ENaC subunits increases in the near-term fetal rat kidney (29-31), due at least in part, to a 5-fold increase in abundance of mRNA in the ureteric bud and CCD (29). Mature levels of mRNA expression are achieved within the first few days of birth (30;

31). Immunolocalization studies using subunit-specific antibodies have identified apical α -ENaC expression in a majority of cells in distal nephron segments after the first of postnatal life in rat (32). β - and γ -ENaC subunit expression was routinely detected in a mostly cytoplasmic distribution immediately after birth (32; 33), albeit in low abundance; γ -ENaC showed some apical polarization (32). These results suggest that the postnatal increase in principal cell apical Na⁺ channel activity is mediated, at least in part, by increases in abundance of ENaC subunit proteins. The temporal relationship between appearance of immunodetectable α -ENaC subunit expression and conducting apical amiloride-sensitive Na⁺ channels (26; 32) in the rat principal cell provides further evidence that the α -subunit may be essential for assembly, targeting, and activation of apical amiloride-sensitive Na⁺ channels.

The appearance of conducting apical Na⁺ channels (26) and net Na⁺ absorption (10) in the rabbit CCD by the second week of postnatal life, approximately one week before net K⁺ secretion is first detected, suggests it unlikely that a low rate of Na⁺ entry into the cell limits K⁺ secretion early in life, unless little Na⁺ is delivered to the distal nephron. *In vivo* and *in vitro* continuous microperfusion studies performed at constant fluid flow rates indicate that K⁺ secretion is markedly suppressed when the tubular fluid Na⁺ concentration is reduced to less than ~10 mM (8; 34). However, *in vivo* measurements of the Na⁺ concentration in distal tubular fluid generally exceed 35 mM both in adult and suckling rats (8; 35- 37) and thus should not restrict distal K⁺ secretion.

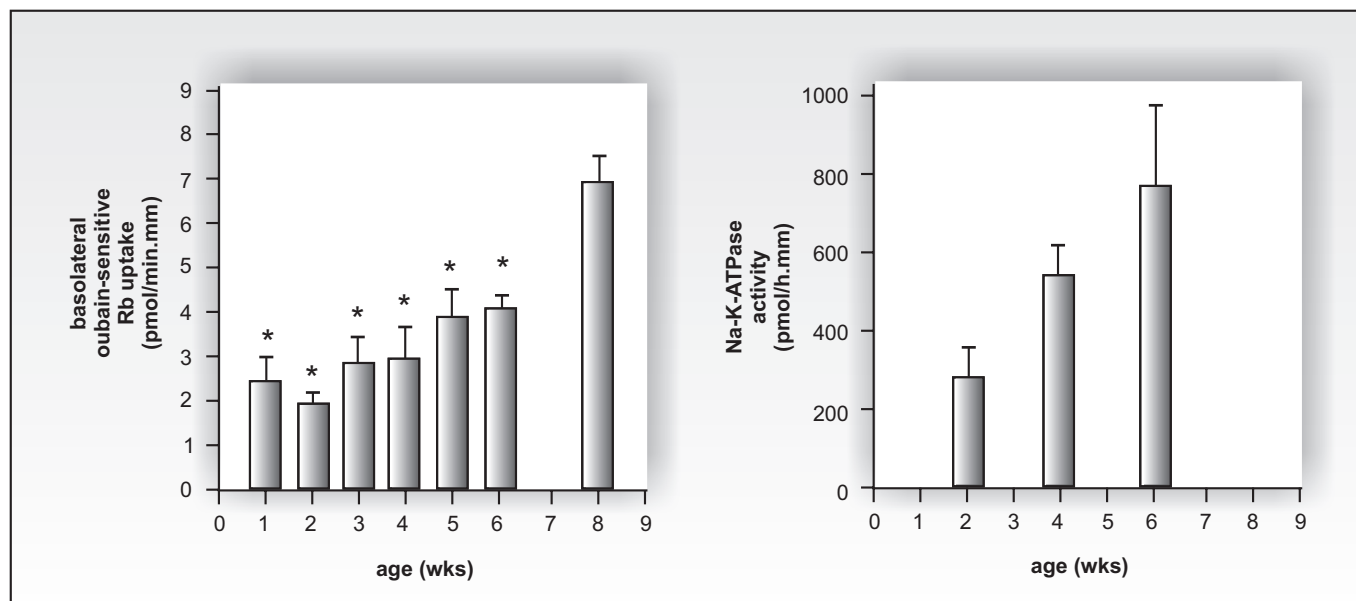


Figure 6. Postnatal maturation of basolateral Na-K-ATPase-dependent Rb influx (left) and pump hydrolytic activity (right) in single rabbit CCDs. The rate of ouabain-sensitive Rb uptake (pmol/min.mm), an index of basolateral Na-K pump activity in the intact CCD, increased gradually between 1 and 6 weeks of age ($r=0.93$ by linear regression analysis; $p<0.03$). Na-K-ATPase hydrolytic activity in CCDs isolated from 2-wk-old rabbits, measured under V_{max} conditions, is only ~50% of that measured in the mature nephron, when expressed per mm CCD length. *, $p<0.05$ compared to 8-wk-old by ANOVA. Means \pm SE. Reprinted with permission from (38)

Na-K-ATPase activity and cell K^+ concentration: We have recently reported that the initial rate of ouabain-inhibitable rubidium (Rb) uptake, an index of basolateral Na-K pump activity, increases ~3-fold in the rabbit CCD during the first 8 weeks of postnatal life (38). The increase in basolateral Na-K pump activity is gradual until 6 weeks (Fig. 6), a time interval during which the rates of net transepithelial Na^+ (Fig. 4) and K^+ (Fig. 1) transport in the CCD attain mature values. Consistent with the low rates of Na-K-ATPase-dependent Rb influx detected in CCDs early in life is our previous observation of simple basolateral surfaces, devoid of elaborate infoldings, in neonatal compared to mature principal cells (39). Na-K-ATPase hydrolytic activity in isolated neonatal rabbit CCDs, measured under V_{max} conditions, is only ~50% of that measured in the mature nephron, when expressed per unit dry weight (40) or per mm CCD length (Fig. 6) (38). The parallel ~2.5-fold increases in Na-K-ATPase activity and ouabain-sensitive Rb uptake between 2 and 6 weeks postnatal age suggest that the developmental increase in basolateral transport capacity is due predominantly to an increase in enzyme abundance. Comparison of the rates of basolateral Rb uptake and Na-K-ATPase activity indicates that the basolateral pump operates far below V_{max} at all ages, likely reflecting the rate-limiting low intracellular Na^+ concentration in intact tubules.

Although pump activity in the neonate is significantly less than that measured in the adult, chemical measurements of total cell K^+ in neonatal nonperfused CCDs are similar to those reported in mature segments, averaging ~120 mEq/liter intracellular water (41). However, it is the free cytoplasmic

K^+ , or K^+ activity (K_i), and not the chemical concentration that determines the chemical gradient favoring K^+ movement across the epithelium. K_i in microperfused adult rabbit CCDs (~94 mM) (42) is less than the chemical concentration, reflecting K^+ binding to intracellular proteins and other substrates, and/or compartmentalization of K^+ within cells. To the extent that principal cell K_i remains constant after birth, a possibility that has not as yet been tested, the low rate of Na-K-ATPase activity observed early in life must be accompanied by a proportional low rate of passive K^+ efflux from immature cells.

Immunocytochemical methods have been used to examine the expression of Na-K-ATPase in the maturing rabbit kidney (43). Cryosections of neonatal kidney labeled with a monoclonal antibody directed against Na-K-ATPase revealed its basolateral expression along corticomedullary collecting ducts, both apical and basolateral binding in CCDs adjacent to the ampullae, and absence of labeling in the ampullae (43). This axial heterogeneity of pump distribution early in life may represent one stage in the differentiation of embryonic ampullary cells to functionally mature collecting duct principal cells.

Cell potassium permeability: A logical explanation for both the low K^+ secretory capacity of the neonatal CCD and the ability of this segment to maintain a „mature” cell K^+ concentration despite low Na-K-ATPase activity is a low apical permeability of the principal cell to K^+ . To explore this possibility, we used the patch-clamp technique in split-open CCDs isolated from maturing rabbits to study the properties

and density of conducting apical K^+ channels in principal cells (19).

The predominant K^+ permeable channel in cell-attached patches of the apical membrane of the principal cell is a low-conductance (30-40 pS) inwardly-rectifying ATP-sensitive secretory K^+ (SK) channel (1; 18; 44; 45). The prevalence of this channel and its high P_o at the resting membrane potential suggests that this channel most likely mediates K^+ secretion under baseline conditions. Patch clamp analysis of maturing rabbit principal cells identified an increase in the mean number of conducting stock channels per patch after the second week of life (Fig. 5) (19), approximately one week after an increase in activity of the amiloride-sensitive Na^+ channel (ENaC) was identified (Fig. 5) (26). Conducting apical stock channels were not detected in CCDs isolated from animals in the first week of postnatal life. The increase in number of conducting channels appeared to be due primarily to a developmental increase in number of channels in each cell-attached patch (19). Although the possibility of an early increase in P_o of existing channels could not be excluded, the P_o of the SK channel did not change between 3 and 5 weeks of age, a time interval during which the number of conducting channels increased almost 3-fold (Fig. 5) (19). As the SK channel constitutes the rate-limiting step for K^+ secretion in fully differentiated CCD, we speculate that the limited capacity of the immature CCD for K^+ secretion is due, at least partially, to a scarcity of conducting SK channels in the connecting and collecting ducts.

ROMK was originally cloned from rat outer medulla where an apical low-conductance K_{ATP} channel in the thick ascending limb of the loop of Henle (TALH) recycles K^+ across the apical membrane to ensure an abundant supply of substrate for the bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter (46). The observation that ROMK encodes a family of ATP-sensitive K^+ channels with biophysical and regulatory properties similar to those of the SK channel (47-49) provides compelling evidence that ROMK represents the major functional subunit of the SK channel. Multiple ROMK isoforms have been identified in rat and human kidney (47-51). All isoforms, derived from alternative splicing of the 5' end of the gene, share a common core exon that encodes more than 95% of the channel protein sequence; they differ only in the sequence and length of their amino termini. When expressed in *Xenopus laevis* oocytes, ROMK1, 2 and 3 lead to expression of similar K^+ -selective, barium-sensitive inwardly rectifying channels (48; 49; 51).

To test whether the postnatal increase in number of conducting SK channels in the CCD is mediated by a developmental increase in transcription ROMK, we used gene-specific molecular probes to examine the steady state expression of ROMK mRNA in maturing rabbit kidneys and, more specifically, the developmental appearance of ROMK message in single CCDs. Northern analysis of mRNA isolated from rat and rabbit kidney revealed a single band of expected size for ROMK (~3.1 and 2.9 kb, respectively) at all ages (32; 52). Densitometric analysis revealed a developmental

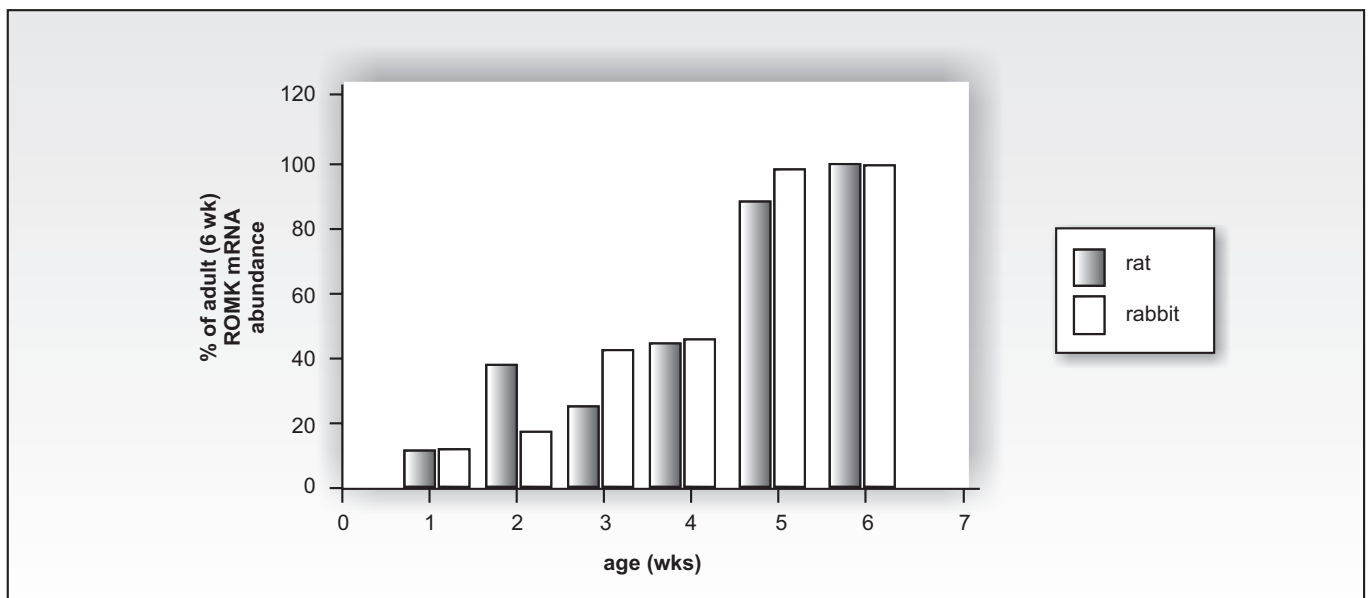
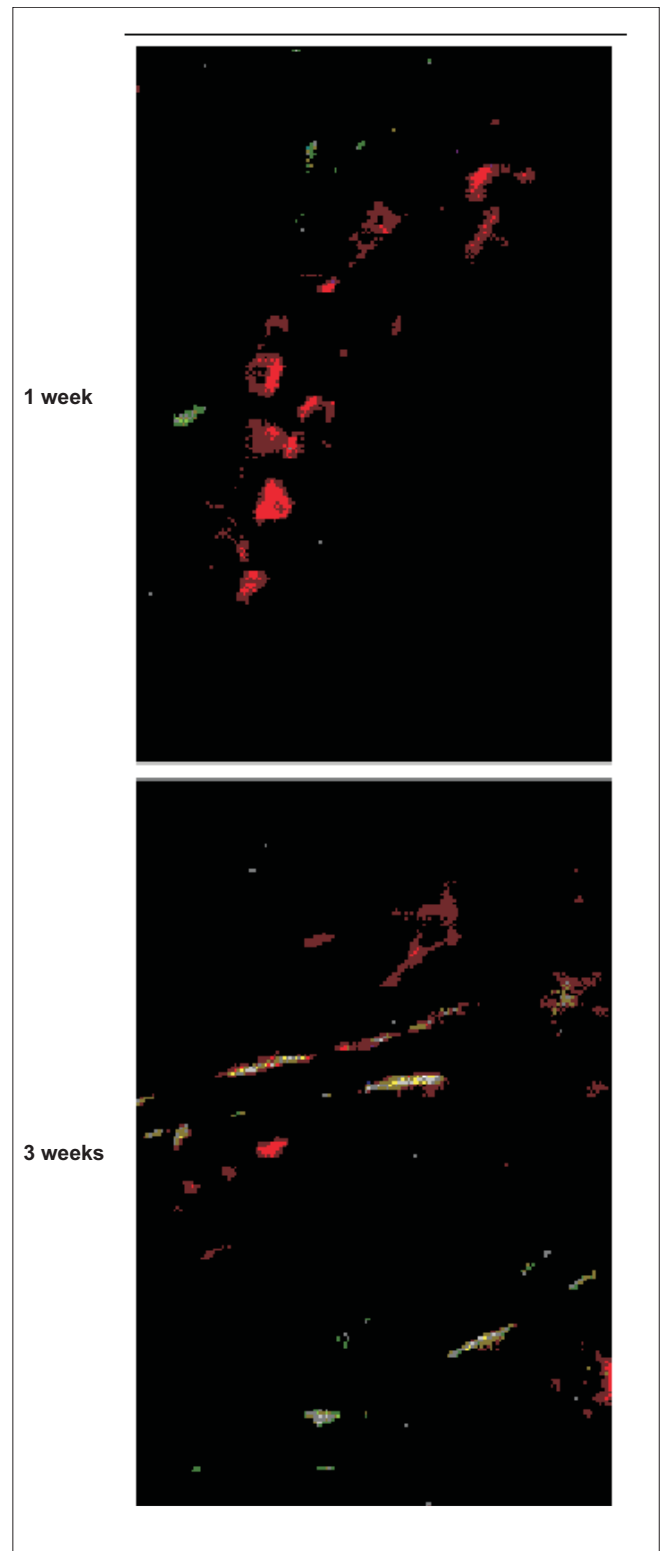


Figure 7. Maturation of ROMK mRNA expression in rat and rabbit. Thirty μ g of total RNA from kidneys of 1- to 6-wk-old animals rats were fractionated on a denaturing formaldehyde gel and transferred to a nylon filter. Hybridization with the ^{32}P -labeled ROMK probe revealed a single transcript at ~3 kb. The Northern blot was then rehybridized to a β -actin probe as a loading and transfer control. Laser densitometry was used to obtain ROMK/ β -actin mRNA ratios in 4 blots prepared from each species. For each blot, the ratios were expressed as a percentage of the value obtained at 6 weeks, the latter set to equal 100%. ROMK mRNA abundance increased significantly during postnatal life in both rat and rabbit ($p < 0.01$). Mean values are shown

Figure 8. Immunolocalization of ROMK protein in mid-cortical cryosections of young rat. Each section was labeled with both *Dolichos biflorus* agglutinin (DBA), an apical marker of principal cells, and an antibody directed against ROMK, the latter visualized with an FITC-conjugated secondary antibody.

Top: At 1 week, rhodamine-conjugated DBA labels a subset of cells in a tubule, likely a connecting tubule or CCD, devoid of ROMK label.

Bottom: By 3 weeks of age, yellow staining, reflecting coincident DBA and ROMK labeling, is evident along the apical membrane of a subset of cells in a connecting tubule or CCD. Original magnification, X500. Reprinted with permission from (32).



increase in steady state ROMK mRNA expression after birth (Fig. 7). To more accurately examine the developmental expression of ROMK mRNA in the CCD, we used gene-specific primers and RT-PCR to determine the postnatal age at which ROMK message first appeared in single rabbit CCDs. ROMK transcripts were not detected in CCD samples obtained from 1-wk-old animals and were identified in only 30% of CCD samples isolated from 2-wk-old animals (52). Note that the latter CCD samples, split for selective amplification with ROMK and β -actin, did yield a single appropriate band for β -actin, indicating that the absence of ROMK was not due to RNA degradation or artifacts inherent in amplification of cDNA from young animals. In contrast, all microdissected CCDs isolated from animals ≥ 3 weeks of age showed an amplification product of expected size for ROMK (52). These results suggest that an increase in steady state expression of ROMK mRNA contributes to the developmental appearance of conducting SK channels in the CCD.

Using a ROMK-specific antibody raised against the carboxy-terminal region of the protein common to all alternatively spliced forms and indirect immunofluorescence microscopy, we examined the nephron distribution, localization and abundance of this protein in developing rat kidney (32). Within the mid-cortex of the neonatal kidney, ROMK-positive segments revealed weak coincident staining with the TALH-specific anti-Tamm-Horsfall protein antibody but did not colabel with an antibody directed against distal and connecting tubule (CNT)-specific kallikrein or *Dolichos biflorus* agglutinin (DBA), a lectin shown to preferentially bind to the brush border of proximal tubules and apical membrane and/or cytoplasm of cells showing basolateral immunoreactivity for Na-K-ATPase in the initial and CCD of rat kidney, i.e. principal cells (32). Mid-cortical sections of 1-wk-old rat kidneys revealed apical DBA binding on a discrete population of cells, presumably principal cells in connecting or collecting ducts (Fig. 8); ROMK antibody labeling was not detected in these tubules (Fig. 8). In inner cortex and outer medulla of kidneys from 1-wk-old animals, ROMK protein was identified along the apical membranes of TALH and occasional collecting ducts exhibiting hetero-

genous DBA staining. By 3 weeks of age, coincident ROMK and DBA expression was detected in mid- and outer cortical connecting tubules and CCDs (Fig. 8) (32). Immunoblot analysis of plasma membrane-enriched fractions of maturing rat kidney revealed a developmental increase in intensity of the ~40- and 45 kDa bands (32), consistent with the predicted and reported molecular weights of core and glycosylated ROMK (53; 54), respectively.

The temporal and spatial appearance of ROMK expression after birth correlates well with our patch clamp analysis of the apical K^+ conductance of the differentiating principal cell in the mid-CCD (19). Apical ROMK was detected in the TALH at an earlier developmental stage than in the collecting duct. Functional analysis of the K^+ transport pathways in the TALH in the maturing nephron have not been performed. However, results of micropuncture studies (36) are consistent with functional immaturity of the loop of Henle in early in life. Postnatal increases in diluting capacity (37; 55) and Na-K-ATPase activity (40) in rat TALH have been reported, suggesting that K^+ transport pathways in this segment may undergo developmental regulation. Characterization of these pathways and the role of apical ROMK in ion transport in the neonatal segment have yet to be accomplished.

In sum, the results of our investigation suggest it likely that the postnatal increases in number of conducting apical SK and Na^+ channels in the differentiating principal cell are mediated, at least in part, by increases in abundance of ROMK message and protein and ENaC subunit proteins. The signal(s) mediating these developmental events remain to be identified.

Although apical SK channels were not detected by patch clamp analysis of neonatal principal cells, maxi-K channels were routinely detected in ~10% of cell-attached patches obtained in 1- to 5- week-old rabbits (19; 26). The high conductance (>100 pS) maxi-K channel is rarely open at physiologic membrane potentials but can be activated by membrane depolarization, elevation of intracellular Ca^{2+} concentration ($[Ca^{2+}]_i$), membrane stretch or hypoosmotic stress (56-61). These observations have led to the speculation that the maxi-K channel, considered not to play a major role in baseline K^+ secretion in the CCD, functions in cell volume regulation (57; 62) and/or flow-mediated K^+ secretion (59; 61).

To directly examine the contribution of the maxi-K channel to flow-stimulated K^+ secretion in the CCD, we examined the effects of luminal tetraethylammonium (TEA) and charybdotoxin, both inhibitors of maxi-K (56; 59; 61; 63; 64) but not SK channels (48; 49), or apamin, an inhibitor of small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels, on flow-stimulated net K^+ secretion in isolated perfused CCDs. In the absence of TEA, net K^+ secretion increased 3-fold as the tubular flow rate

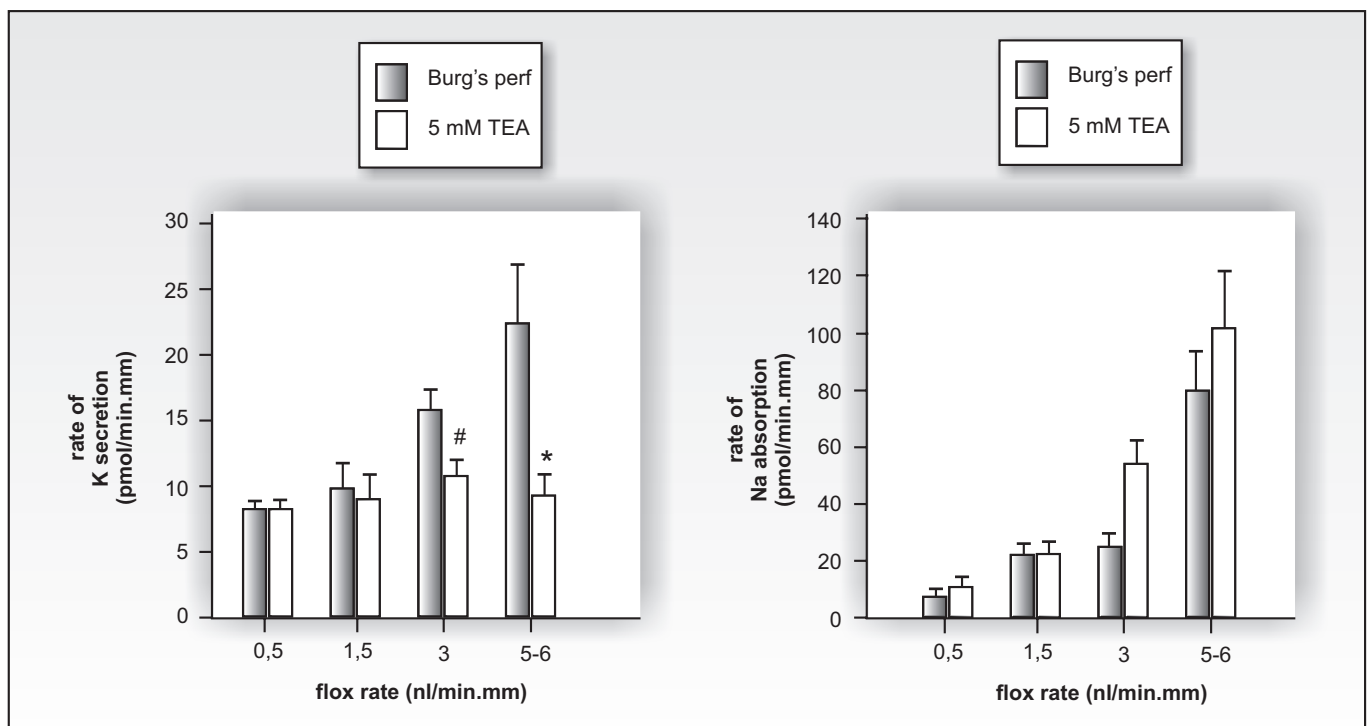


Figure 9. Flow-stimulation of net K^+ secretion (left) and Na^+ absorption (right) in the CCD: effect of luminal TEA. Net transport (pmol/min.mm) was measured in each tubule at 2-3 flow rates in a symmetrical solution simulating an ultrafiltrate of rabbit plasma. Data were grouped into flow rate intervals and averaged. Each data point represents the mean \pm SEM of 6-11 tubules. In the absence of TEA (black bars, left panel), net K^+ secretion increased with increasing flow rate ($p<0.05$ by linear regression analysis). Luminal TEA (5 mM) inhibited the flow-stimulated increase in net K^+ secretion (gray bars). The absence of effect of TEA on K^+ secretion in CCDs perfused at slow physiological flow rates (~1-2 nl/min.mm) is compatible with the proposed role of the SK channel in mediating baseline K^+ secretion. The rate of net Na^+ absorption (right panel) increased ($p<0.05$ by linear regression analysis) with increasing flow rate in the absence (black bars) and presence (gray bars) of luminal TEA. At flow rates ≥ 3 nl/min.mm, TEA tended to stimulate net Na^+ absorption ($p=0.07$). *, $p<0.03$ compared with transport in the absence of TEA at the same flow rate. #, $p=0.06$ compared with transport in the absence of TEA at the same flow rate. Reprinted with permission from (65)

was increased from 0.5 to 6 nl/min.mm (Fig. 9). Flow-stimulation of net K^+ secretion was completely inhibited blocked by luminal TEA (Fig. 9) or charybdotoxin but not by apamin (65). These results suggest that a maxi-K channel mediates flow-dependent K^+ secretion, whereas baseline K^+ secretion occurs through a TEA- and charybdotoxin-insensitive SK (ROMK) channel.

From a clinical perspective, the proposed role of the maxi-K channel as a K^+ secretory channel recruited under conditions of high distal tubular flows may provide a route for urinary K^+ excretion in the absence of functional SK (or ROMK) channels. In support of this proposed role is the observations that patients with Bartter's syndrome, associated, in some cases, with loss-of-function mutations in the ROMK gene have modest hypokalemia (66). Although the hypokalemia may arise from K^+ wasting associated with loss of Na-K-2Cl cotransport in the TALH, our data suggest that increased delivery of tubular fluid to the CCD may activate maxi-K channels, thereby augmenting urinary K^+ losses.

DEVELOPMENTAL ASPECTS OF INTERCALATED CELL FUNCTION Intercalated cells (Fig. 3), accounting for ~30% of the cells in the fully differentiated CCD (41; 67), are primarily responsible for transepithelial acid/base transport, as indicated above. At least two subtypes of intercalated cells populate the CCD: α -intercalated cells possess apical H^+ pumps and secrete H^+ , whereas β -intercalated cells, which predominate in the rabbit CCD, possess apical Cl^-/HCO_3^- exchangers and secrete HCO_3^- (17; 68-70). Cumulative evidence now suggests that intercalated cells can reabsorb K^+ under conditions of K^+ depletion (71;

72). K^+ deficiency is associated with the selective hypertrophy of the apical surfaces of medullary intercalated cells (73). Associated with this structural adaptation is the stimulation of activity of H-K-ATPase (71), an enzyme that couples K^+ reabsorption to H^+ secretion in the distal nephron. Functional and molecular studies identify both „gastric” and „colonic” isoforms of H-K-ATPase in the kidney (15; 71; 74).

Indirect evidence suggests that the neonatal distal nephron absorbs K^+ . Saline-expanded newborn dogs were found to absorb 25% more of the distal K^+ load than adult animals (75). The observation that neonatal cortical and outer medullary collecting ducts secrete net H^+ , the latter at high rates (76), lends further support to the hypothesis that significant K^+ absorption may occur in the distal nephron early in life, if H^+ secretion is coupled to K^+ absorption.

We used fluorescent functional assays to compare the activity and polarity of H-K-ATPase in the neonatal and adult intercalated cell (15). Transporter activity was assayed in cells labeled with BCECF, a pH sensitive dye, and peanut lectin, an apical marker for β -intercalated cells, in microperfused CCDs isolated from neonatal and adult rabbits. H-K-ATPase activity was defined as the initial rate of K^+ -dependent cell pH (pH_i) recovery observed in response to an *in vitro* acid load. pH_i of acutely acid-loaded intercalated cells in CCDs microperfused and bathed in the absence of Na^+ and K^+ was monitored after selective addition of 5 mM K^+ to either the luminal or basolateral membrane. Addition of K^+ led to a greater rate of pH_i recovery in all cells when it was added to the luminal compared to the peritubular solution (Fig. 10), consistent with a predominant apical localization of this transport pathway. Furthermore, the activity of this transporter was similar in

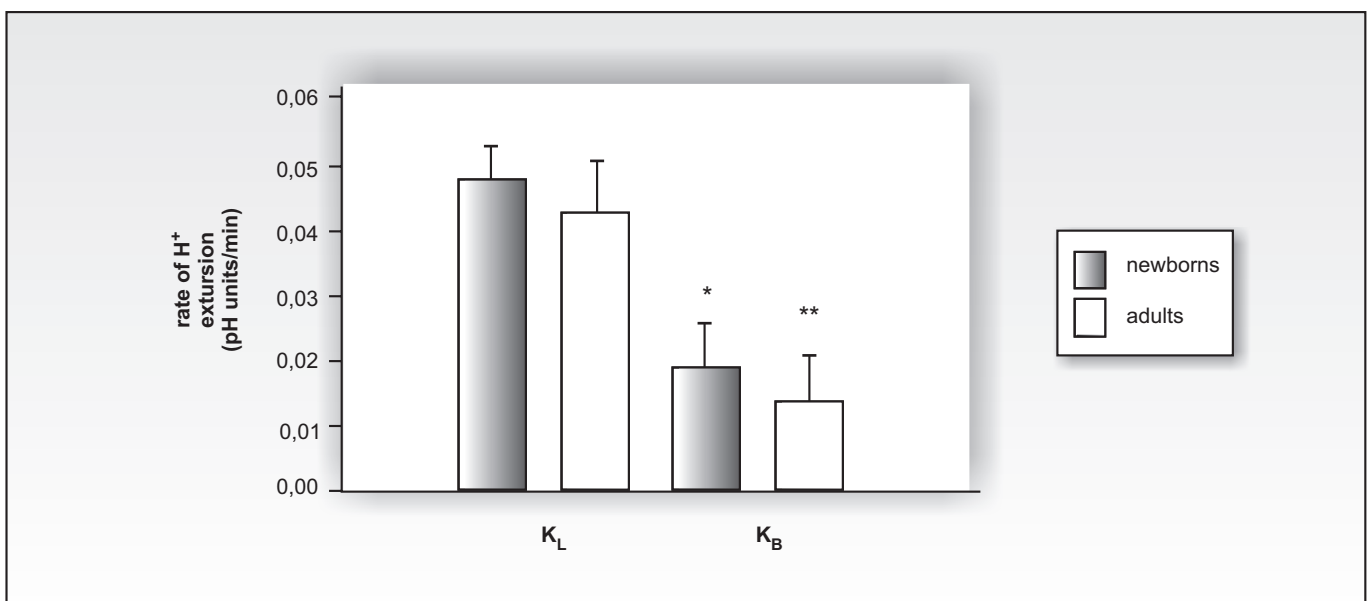


Figure 10. H-K-ATPase activity in the maturing CCD. Rates of pH_i recovery (dpH_i/dt) of individual PNA-binding intercalated cells were measured in acutely acid-loaded microperfused newborn and adult CCDs in response to K^+ addition to the luminal perfusate (K_L) or peritubular bathing solution (K_B). At both ages, additional of luminal K^+ led to a faster rate of pH_i recovery than observed after peritubular K^+ addition, consistent with a predominant apical localization of H-K-ATPase. * $p < 0.05$; ** $p = 0.07$. Means \pm SEM. Reprinted with permission from (15)

intercalated cells in CCDs isolated from newborn and adult rabbits (*Fig. 10*). The inhibition of the luminal K^+ -dependent pH_i recovery by micromolar concentrations of Schering-28080 (15), a relatively specific inhibitor of gastric H-K-ATPase, led us to conclude that the isoform present on the apical surface of the PNA-binding intercalated cell was similar to the „gastric” isoform.

These data alone do not predict that an apical H-K-ATPase would permit transepithelial K^+ absorption under physiologic conditions. Zhou and Wingo (77) showed that CCDs from K^+ replete rabbits possessed an apical H-K-ATPase capable of significant HCO_3^- absorption, yet absorptive K^+ fluxes were not detected in these segments. The investigators proposed that this was due to the lack of a basolateral K^+ conductance and presence of an apical K^+ exit pathway in intercalated cells, thereby allowing K^+ transported into the cell via the H-K-ATPase to recycle across the apical membrane. In contrast, in CCDs isolated from K^+ restricted animals, an apical H-K-ATPase in series with a basolateral barium-sensitive K^+ channel apparently permits substantial K^+ absorption (72; 77). Thus, of critical importance in predicting the magnitude of the H-K-ATPase-mediated K^+ absorptive flux in the neonatal CCD is characterization of the basolateral K^+ conductance(s) in the unique cell types.

Also an important determinant of the rate of H-K-ATPase-mediated K^+ absorption in the collecting duct is the K^+ concentration of the tubular fluid delivered to that site. *In vivo* measurements of distal tubular fluid K^+ concentration in the neonatal rat, estimated from micropuncture experiments, are approximately twice those reported in the adult (36). A high tubular fluid K^+ concentration may facilitate lumen-to-cell K^+ absorption mediated by the H-K-ATPase.

SUMMARY The distal nephron of the neonatal kidney, specifically the CCD, is uniquely suited to retain K^+ , as is appropriate and necessary for growth. Neonatal CCDs microperfused *in vitro* show no net K^+ secretion until after the third week of life, unlike adult segments, which secrete K^+ at high rates. As summarized in this review, the limited K^+ secretory capacity of the neonatal CCD appears to be due primarily to a low K^+ secretory capacity of principal cells, which possess few conducting apical stock channels. The increase in number of conducting SK channels during postnatal life, reflecting induction of transcription and translation of ROMK, is likely to promote K^+ secretion into the tubular fluid, and thereby contribute to the increase in rate of urinary K^+ excretion observed in maturing animals.

Opposing K^+ secretion in the CCD may be K^+ absorption, a process mediated by intercalated cells. Fluorescent functional assays show that PNA-binding intercalated cells in the neonatal CCD possess comparable apical H-K-ATPase activity to that measured in the adult. Under conditions prevailing in the neonatal nephron (e.g., substantial distal delivery of K^+), H-K-ATPase-mediated K^+ absorption may represent an important route for K^+ retention.

Studies now underway focus on elucidating the cellular and molecular mechanisms responsible for the developmental regulation of K^+ transport in the distal nephron. The results of these analyses promise to increase our understanding of the

signals that direct epithelial differentiation and, from a clinical perspective, provide insight into the pathophysiologic mechanisms underlying inherited and acquired disorders of K^+ homeostasis.

ACKNOWLEDGEMENTS The author thanks the post-doctoral fellows and students, referenced as appropriate in the manuscript, who have contributed to this work and Beth Zavilowitz for her technical support. This work was supported by grants from the National Institutes of Health DK38470 and American Heart Association Grant-in-Aid (LMS).

REFERENCES

- Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol* 274: F817-33., 1998.
- Sulyok E, Nemeth M, Tenyi I, Csaba IF, Varga F, Gyory E and Thurzo V. Relationship between maturity, electrolyte balance and the function of the renin-angiotensin-aldosterone system in newborn infants. *Biol Neonate* 35: 60-5, 1979.
- Engbretson BG and Stoner LC. Flow-dependent potassium secretion by rabbit cortical collecting tubule in vitro. *Am J Physiol* 253: F896-903, 1987.
- Grantham JJ, Kurg MB and Orloff J. The nature of transtubular Na and K transport in isolated rabbit renal collecting tubules. *J Clin Invest* 49: 1815-26, 1970.
- Imai M and Nakamura R. Function of distal convoluted and connecting tubules studied by isolated nephron segments. *Kidney Int* 22: 465-472, 1982.
- Madsen KM and Tisher CC. Structural-functional relationship along the distal nephron. *Am J Physiol* 250: F1-15., 1986.
- Satlin LM. Regulation of potassium transport in the maturing kidney. *Semin Nephrol* 19: 155-65, 1999.
- Good DW and Wright FS. Luminal influences on potassium secretion: sodium concentration and fluid flow rate. *Am J Physiol* 236: F192-205, 1979.
- Malnic G, Klose RM and Giebisch G. Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. *Am J Physiol* 211: 529-47, 1966.
- Satlin LM. Postnatal maturation of potassium transport in rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 266: F57-65, 1994.
- Schwartz GJ and Burg MB. Mineralocorticoid effects on cation transport by cortical collecting tubules in vitro. *Am J Physiol* 235: F576-85, 1978.
- Koeppen BM, Biagi BA and Giebisch GH. Intracellular microelectrode characterization of the rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 244: F35-47, 1983.
- Sansom SC and O'Neil RG. Mineralocorticoid regulation of apical cell membrane Na^+ and K^+ transport of the cortical collecting duct. *Am J Physiol* 248: F858-68, 1985.
- Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB and Giebisch G. Structural and functional study of the rat distal nephron: effects of potassium adaptation and depletion. *Kidney Int* 19: 36-48, 1981.
- Constantinescu A, Silver RB and Satlin LM. H-K-ATPase activity in PNA-binding intercalated cells of newborn rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 272: F167-77, 1997.
- Satlin LM, Matsumoto T and Schwartz GJ. Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct. III. Peanut lectin-binding intercalated cells. *Am J Physiol* 262: F199-208, 1992.

17. Schwartz GJ, Barasch J and Al-Awqati Q. Plasticity of functional epithelial polarity. *Nature* 318: 368-71, 1985.
18. Frindt G and Palmer LG. Low-conductance K channels in apical membrane of rat cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 256: F143-51, 1989.
19. Satlin LM and Palmer LG. Apical K⁺ conductance in maturing rabbit principal cell. *Am J Physiol* 272: F397-404, 1997.
20. Wang WH. Regulation of the hyperpolarization-activated K⁺ channel in the lateral membrane of the cortical collecting duct. *J Gen Physiol* 106: 25-43., 1995.
21. Hubert F, Montesano R and Perrelet A. Junctions in developing human and rat kidneys: a freeze fracture study. *J Ultrastruct Res* 56: 202-214, 1976.
22. Vehaskari VM. Ontogeny of cortical collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 267: F49-54, 1994.
23. Satlin LM, Sheng S, Woda CB and Kleyman TR. Epithelial Na⁺ channels are regulated by flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F1010-8., 2001.
24. Ling BN, Hinton CF and Eaton DC. Amiloride-sensitive sodium channels in rabbit cortical collecting tubule primary cultures. *Am J Physiol* 261: F933-44, 1991.
25. Palmer LG and Frindt G. Amiloride-sensitive Na channels from the apical membrane of the rat cortical collecting tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 2767-70, 1986.
26. Satlin LM and Palmer LG. Apical Na⁺ conductance in maturing rabbit principal cell. *Am J Physiol* 270: F391-7, 1996.
27. Barbry P and Lazdunski M. Structure and regulation of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. *Ion Channels* 4: 115-67, 1996.
28. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD and Rossier BC. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 367: 463-7., 1994.
29. Huber SM, Braun GS and Horster MF. Expression of the epithelial sodium channel (ENaC) during ontogenic differentiation of the renal cortical collecting duct epithelium. *Pflugers Arch* 437: 491-7, 1999.
30. Vehaskari VM, Hempe JM, Manning J, Aviles DH and Carmichael MC. Developmental regulation of ENaC subunit mRNA levels in rat kidney. *Am J Physiol* 274: C1661-6, 1998.
31. Watanabe S, Matsushita K, McCray PB and Stokes JB. Developmental expression of the epithelial Na⁺ channel in kidney and uroepithelia. *Am J Physiol* 276: F304-14., 1999.
32. Zolotnitskaya A and Satlin LM. Developmental expression of ROMK in rat kidney. *Am J Physiol* 276: F825-36, 1999.
33. Schmitt R, Ellison DH, Farman N, Rossier BC, Reilly RF, Reeves WB, Oberbaumer I, Tapp R and Bachmann S. Developmental expression of sodium entry pathways in rat nephron. *Am J Physiol* 276: F367-81, 1999.
34. Stokes JB. Potassium secretion by cortical collecting tubule: relation to sodium absorption, luminal sodium concentration, and transepithelial voltage. *Am J Physiol* 241: F395-402, 1981.
35. Aperia A and Elinder G. Distal tubular sodium reabsorption in the developing rat kidney. *Am J Physiol* 240: F487-91, 1981.
36. Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C, Roinel N and de Rouffignac C. Developmental pattern of water and electrolyte transport in rat superficial nephrons. *Am J Physiol* 245: F15-21, 1983.
37. Zink H and Horster M. Maturation of diluting capacity in loop of Henle of rat superficial nephrons. *Am J Physiol* 233: F519-24, 1977.
38. Constantinescu AR, Lane JC, Mak J, Zamilowitz B and Satlin LM. Na-K-ATPase-mediated basolateral rubidium uptake in the maturing rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F1161-8, 2000.
39. Evan AP, Satlin LM, Gattone VHD, Connors B and Schwartz GJ. Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct. II. Morphological observations. *Am J Physiol* 261: F91-107, 1991.
40. Schmidt U and Horster M. Na-K-activated ATPase: activity maturation in rabbit nephron segments dissected in vitro. *Am J Physiol* 233: F55-60, 1977.
41. Satlin LM, Evan AP, Gattone VHD and Schwartz GJ. Postnatal maturation of the rabbit cortical collecting duct. *Pediatr Nephrol* 2: 135-45, 1988.
42. Sansom SC, Agulian S, Muto S, Illig V and Giebisch G. K activity of CCD principal cells from normal and DOCA-treated rabbits. *Am J Physiol* 256: F136-42, 1989.
43. Minuth WW, Gross P, Gilbert P and Kashgarian M. Expression of the alpha-subunit of Na/K-ATPase in renal collecting duct epithelium during development. *Kidney Int* 31: 1104-12, 1987.
44. Palmer LG, Antonian L and Frindt G. Regulation of apical K and Na channels and Na/K pumps in rat cortical collecting tubule by dietary K. *J Gen Physiol* 104: 693-710, 1994.
45. Wang WH, Schwab A and Giebisch G. Regulation of small-conductance K⁺ channel in apical membrane of rat cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 259: F494-502, 1990.
46. Wang WH. Two types of K⁺ channel in thick ascending limb of rat kidney. *Am J Physiol* 267: F599-605, 1994.
47. Boim MA, Ho K, Shuck ME, Bienkowski MJ, Block JH, Slightom JL, Yang Y, Brenner BM and Hebert SC. ROMK inwardly rectifying ATP-sensitive K⁺ channel. II. Cloning and distribution of alternative forms. *Am J Physiol* 268: F1132-40, 1995.
48. Ho K, Nichols CG, Lederer WJ, Lytton J, Vassilev PM, Kanazirska MV and Hebert SC. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. *Nature* 362: 31-8, 1993.
49. Zhou H, Tate SS and Palmer LG. Primary structure and functional properties of an epithelial K channel. *Am J Physiol* 266: C809-24, 1994.
50. Hebert SC. An ATP-regulated, inwardly rectifying potassium channel from rat kidney (ROMK). *Kidney Int* 48: 1010-6, 1995.
51. Shuck ME, Bock JH, Benjamin CW, Tsai TD, Lee KS, Slightom JL and Bienkowski MJ. Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROMK potassium channel. *J BiolChem* 269: 24261-70, 1994.
52. Benchimol C, Zamilowitz B and Satlin LM. Developmental expression of ROMK mRNA in rabbit cortical collecting duct. *Pediatr Res* 47: 46-52, 2000.
53. Mennitt PA, Wade JB, Ecelbarger CA, Palmer LG and Frindt G. Localization of ROMK channels in the rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 8: 1823-30, 1997.
54. Xu JZ, Hall AE, Peterson LN, Bienkowski MJ, Eessalu TE and Hebert SC. Localization of the ROMK protein on apical membranes of rat kidney nephron segments. *Am J Physiol* 273: F739-48., 1997.
55. Horster M. Loop of Henle functional differentiation: in vitro perfusion of the isolated thick ascending segment. *Pflugers Arch* 378: 15-24, 1978.
56. Frindt G and Palmer LG. Ca-activated K channels in apical membrane of mammalian CCT, and their role in K secretion. *Am J Physiol* 252: F458-67, 1987.
57. Hirsch J, Leipziger J, Frobe U and Schlatter E. Regulation and possible physiological role of the Ca²⁺-dependent K⁺ channel of cortical collecting ducts of the rat. *Pflugers Arch* 422: 492-8, 1993.
58. Hunter M, Lopes AG, Boulpaep EL and Giebisch GH. Single channel recordings of calcium-activated potassium channels in the apical membrane of rabbit cortical collecting tubules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81: 4237-9, 1984.

59. Pacha J, Frindt G, Sackin H and Palmer LG. Apical maxi K channels in intercalated cells of CCT. *Am J Physiol* 261: F696-705, 1991.
60. Stoner LC and Morley GE. Effect of basolateral or apical hyposmolarity on apical maxi K channels of everted rat collecting tubule. *Am J Physiol* 268: F569-80, 1995.
61. Taniguchi J and Imai M. Flow-dependent activation of maxi K⁺ channels in apical membrane of rabbit connecting tubule. *J Membr Biol* 164: 35-45, 1998.
62. Giebisch G. Physiological roles of renal potassium channels. *Semin Nephrol* 19: 458-71, 1999.
63. Guggino SE, Guggino WB, Green N and Sacktor B. Blocking agents of Ca²⁺-activated K⁺ channels in cultured medullary thick ascending limb cells. *Am J Physiol* 252: C128-37, 1987.
64. Schlatter E, Bleich M, Hirsch J, Markstahler U, Frobe U and Greger R. Cation specificity and pharmacological properties of the Ca²⁺-dependent K⁺ channel of rat cortical collecting ducts. *Pflugers Arch* 422: 481-91, 1993.
65. Woda CB, Bragin A, Kleyman TR and Satlin LM. Flow-dependent K⁺ secretion in the cortical collecting duct is mediated by a maxi-K channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F786-93, 2001.
66. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA and Lifton RP. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 14: 152-6, 1996.
67. Satlin LM and Schwartz GJ. Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct: intercalated cell function. *Am J Physiol* 253: F622-35, 1987.
68. Brown D, Hirsch S and Gluck S. Localization of a proton-pumping ATPase in rat kidney. *J Clin Invest* 82: 2114-26, 1988.
69. Satlin LM and Schwartz GJ. Cellular remodeling of HCO₃⁻ secreting cells in rabbit renal collecting duct in response to an acidic environment. *J Cell Biol* 109: 1279-88, 1989.
70. Schuster VL, Bonsib SM and Jennings ML. Two types of collecting duct mitochondria-rich (intercalated) cells: lectin and band 3 cytochemistry. *Am J Physiol* 251: C347-55, 1986.
71. Wingo CS and Smolka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. *Am J Physiol* 269: F1-16, 1995.
72. Zhou X, Lynch IJ, Xia SL and Wingo CS. Activation of H-K-ATPase by CO₂ requires a basolateral Ba²⁺-sensitive pathway during K restriction. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F153-60, 2000.
73. Evan A, Huser J, Bengel HH and Alexander EA. The effect of alterations in dietary potassium on collecting system morphology in the rat. *Lab Invest* 42: 668-75, 1980.
74. DuBose TD, Jr., Codina J, Burges A and Pressley TA. Regulation of H-K-ATPase expression in kidney. *Am J Physiol* 269: F500-7, 1995.
75. Kleinman LI and Banks RO. Segmental nephron sodium and potassium reabsorption in newborn and adult dogs during saline expansion. *Proc Soc Exp Biol Med* 173: 231-7, 1983.
76. Mehrgut FM, Satlin LM and Schwartz GJ. Maturation of HCO₃⁻ transport in rabbit collecting duct. *Am J Physiol* 259: F801-8, 1990.
77. Zhou X and Wingo CS. Stimulation of total CO₂ flux by 10% CO₂ in rabbit CCD: role of an apical Sch-28080- and Ba-sensitive mechanism. *Am J Physiol* 267: F114-20, 1994.

A „furosemid-renographia” felfedezése és jelentősége

The invention of „furosemide renography” and its significance

Radó János

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

ÖSSZEFOGLALÁS A diureticus (furosemid) renographiát húgyúti obstrukciók kimutatására Radó, Bános és Takó írták le 1967-ben. Szerző áttekintve a diureticum alkalmazásával végzett renographia irodalmát, megállapítja, hogy az eljárás mai használata alatta marad a módszer nyújtotta lehetőségeknek. A diureticus renographia-scintigraphia előnye, hogy nem invazív és ismételhető, alkalmazásával elkerülhetők a csecsemőkön és kisgyermekekben veszélyes urológiai beavatkozások, viszont kiválóan alkalmas a műtéti beavatkozások eredményességének felmérésére is. Az urotractus obstrukció nélküli dilatációjának és az obstrukciók megkülönböztetésére a rendelkezésre állók közül a legjobb eljárás. Izotópmódszerként bár nem fejlődött olyan léptékben, mint egyéb nukleáris eljárások (UH, SPECT, MR), dinamikus különlegességénél fogva (hogy ti. a legértékesebben tükrözi magát a húgyúti funkciót) nemcsak megőrizte, hanem megerősítette szerepét az urotractus megbetegedéseinek kivizsgálási algoritmusában, továbbá, a furosemid-renographia bebizonyította fontosságát a hypertonia differenciáldiagnózisában is. A captoprillal érzékenyített scintirenographiának kiegészítése furosemid használatával tovább javította a felismerés hatékonyságát renovascularis hypertoniában.

Kulcsszavak: diureticus renographia és scintigraphia, furosemid-renographia, urotractus dilatatio, húgyúti obstrukció, vesefunkció, renovascularis hypertonia, captopril-renographia, captopril–furosemid renographia

SUMMARY Diuretic (furosemide-lasix) renography has been described by Hungarian authors for the detection of ureteral obstruction. Author reviewing the literature of the diuretic renography concludes that the use of the procedure has been remaining far away from the achievements it can provide. The advantage of the diuretic renography-scintigraphy is that hazardous urological interventions can be avoided in infants and small children, being noninvasive, can be repeated and it is especially suitable for the follow up of the postoperative results. It is the best procedure for the differentiation of the non-obstructive nephroureteral dilatation from the obstructed urinary tract. Although as an isotopic method, its technological progress was definitely less than the recent developments of the rival nuclear techniques (US, SPECT, MR), by virtue of its special dynamic features (better reflecting the urotract function than the others) not only preserved but confirmed its role in the investigational algorithm of the dilated-obstructed urotract. Furthermore, furosemide renography is important also in the differential-diagnosis of hypertension. The supplementation of captopril-sensitized scintirenography with the use of furosemide further improved the recognition of renovascular hypertension.

Key-words: diuretic renography-scintigraphy, furosemide renography, urotract dilatation, urotract obstruction, renal function, renovascular hypertension, captopril renography, captopril-furosemid renography

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2001; 6 (1):16–24.

BEVEZETÉS A nukleáris vesevizsgálatok egyik „mértéköveként” említi Blaufox, kiváló monográfiájában (1) a furosemid izotóp renographia-scintigraphia felfedezését,

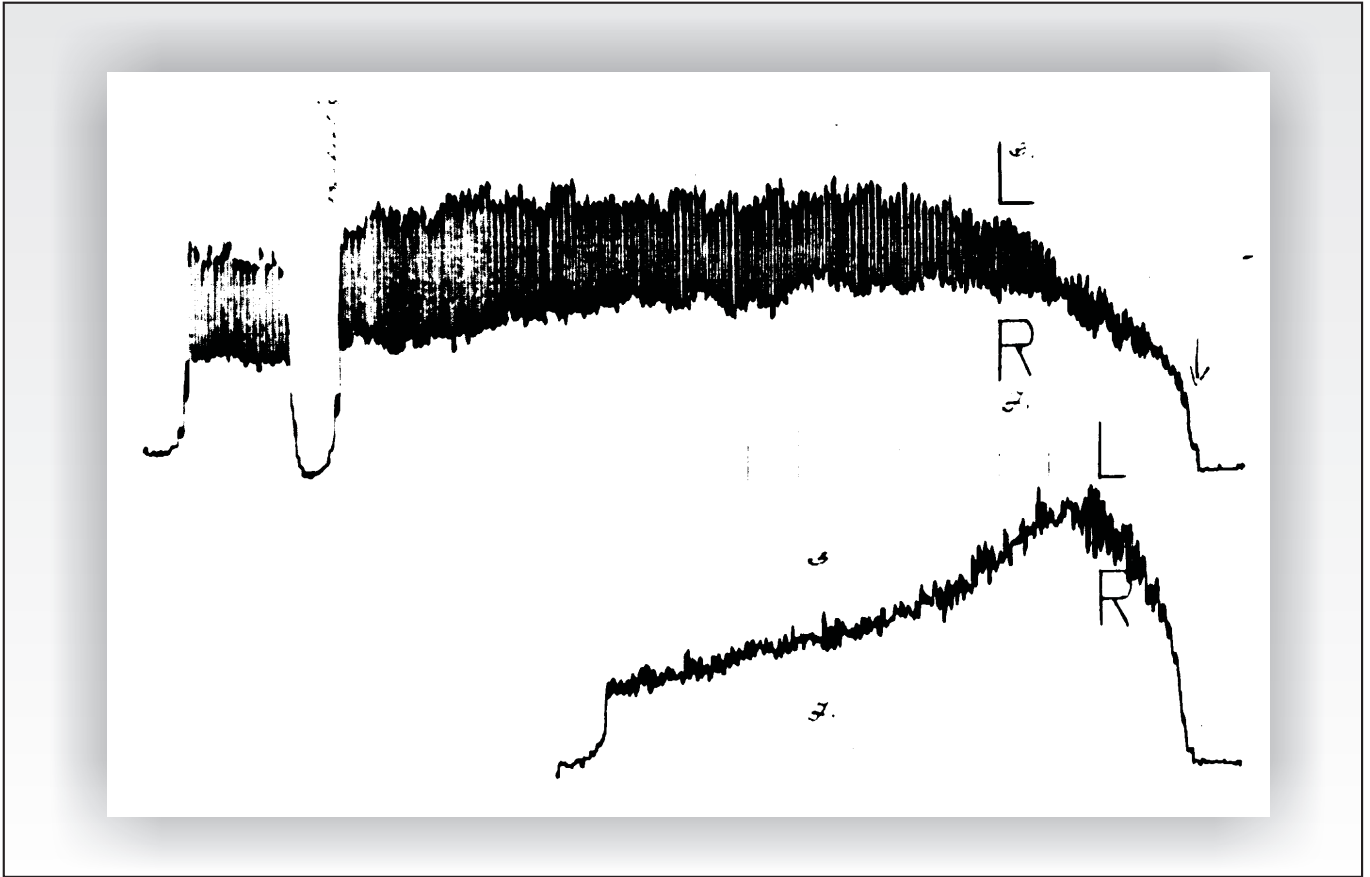
melynek gondolata hazánkban született meg, és került közlésre 1967–68-ban magyar és angol nyelven (2-5). Az eljárást az elsők között próbálta ki és erősítette meg Camargo (6), aki egy

szerkesztői kommentárban is kiállt a leírók elsőségéért (7), és azóta is számosan idézik, főleg Észak-Amerikában, de olykor Európában is. *O'Reilly* (8) Európában, *Koff* (9, 10) és *Kass* (11, 12) Amerikában kb. 10 évvel később ismét leírták a módszert, és sokat tettek az eljárás népszerűsítéséért. Munkásságukból kitűnt, hogy az egyéb leképezési eljárásokkal, így a kiválasztásos urographiával és az ultrahanggal könnyen diagnosztizálható hydronephrosis számos oka közül az ureterobstructio kimutatása olykor nagyon nehéz lehet. *Conway* (13) szerint az ureterobstructio jelentőségének felmérésére a diureticus renogram még mindig a legértékesebb, mivel az egyetlen klinikai tanulmányozási módszer, mely igazán a funkciót tükrözi és ezért kiválóan szolgálhatja a klinikust. Ez annál is fontosabb, mert a hazai helyzet felmérése nyomán megállapították, hogy: „A vesék funkcionális leképezése úgynevezett kamera-renographia formájában – főleg ^{99m}TcDTPA segítségével – valamennyi gamma-kamerás munkahelyen hozzáférhető vizsgálatunk. Ugyanakkor ennek különböző kivitelezési változatait (diureticummal vagy captopril-terheléssel kombináltan) megítélésem szerint a kívánatosnál kevesebbszer indikálják” (14). Ugyanez a véleménye *Blaufox*-nak is, aki szerint a nukleáris orvostudományban a kezdetleges, viszonylag pontatlan módszerek korai túlértékeléséből csalódások származtak, ami a módszerek használatának indokolatlan visszaszorulásához vezetett. Emiatt aggályosnak és elkeserítőnek tartja, hogy a jelentős előrehaladás ellenére a nukleáris technikák alkalmazása a nephrologiában és urologiában háttérbeszorult. Sajnos gyakran előfordul, hogy invazív eljárásoknak vetik alá azt a beteget, akit izotópos módszerekkel veszélytelenebbül is vizsgálhatnának. Például renovascularis hypertonia gyanúja esetén, ha azonos információ-tartalmat várhatnak különböző nukleáris módszerek elvégzésétől, mégis inkább angiogramot készítenek, mint scintinogramot. A nukleáris orvostudomány újabb felfedezéseinek hatására *Blaufox* (az eredetileg 1972-ben megírt könyvének 1989-es újabb kiadásában (1) már az előszóban hangsúlyozza, hogy „a lasixos renographia és a captopril-renographia révén még egy második lehetőség is adódott a nukleáris orvostudomány szakorvosai számára, hogy bebizonyosodjon a renalis scintigraphia értéke. Az indikációk gyakoriságához kívánczik annak megemlítése, hogy egyetlen szerző több mint ötezer diuresis-renographiáról számolt be 1978 és 1992 között a Chicago-i gyermekkórházból (13). Itt érdemes megjegyezni, hogy a „diureticus renographiát” ma már nagy számban végzik az egész világon. Sok beszámolóról tudunk elsősorban az Egyesült Államokból és Angliából, de Japánból is, sőt kis országokból és gazdaságilag nem túl fejlett régiókból is. A közlemények zömét a gyermekgyógyászat uralja; a teamekben radiologus és urologus szerepel legtöbbször. A nemzetközi szakirodalomban ugyanakkor leszögezzük, hogy a „diureticus renographia egyike a legbonyolultabb vizsgálatoknak a nukleáris orvostudományban” (13), melynek megfelelő értelmezéséhez és a műtéti megoldható rendelkezések kiszűréséhez, valamint a posztoperatív követéshez nélkülözhetetlen a társszakmák, a nukleáris-radiologus, az urologus, a belgyógyász-nephrologus, illetve a gyermekgyógyász szoros együttműködése és konszenzusa. (Talán nem véletlen, hogy az eljárás hazai leírója nukleáris és nephrologiai irányultságú klinikus.)

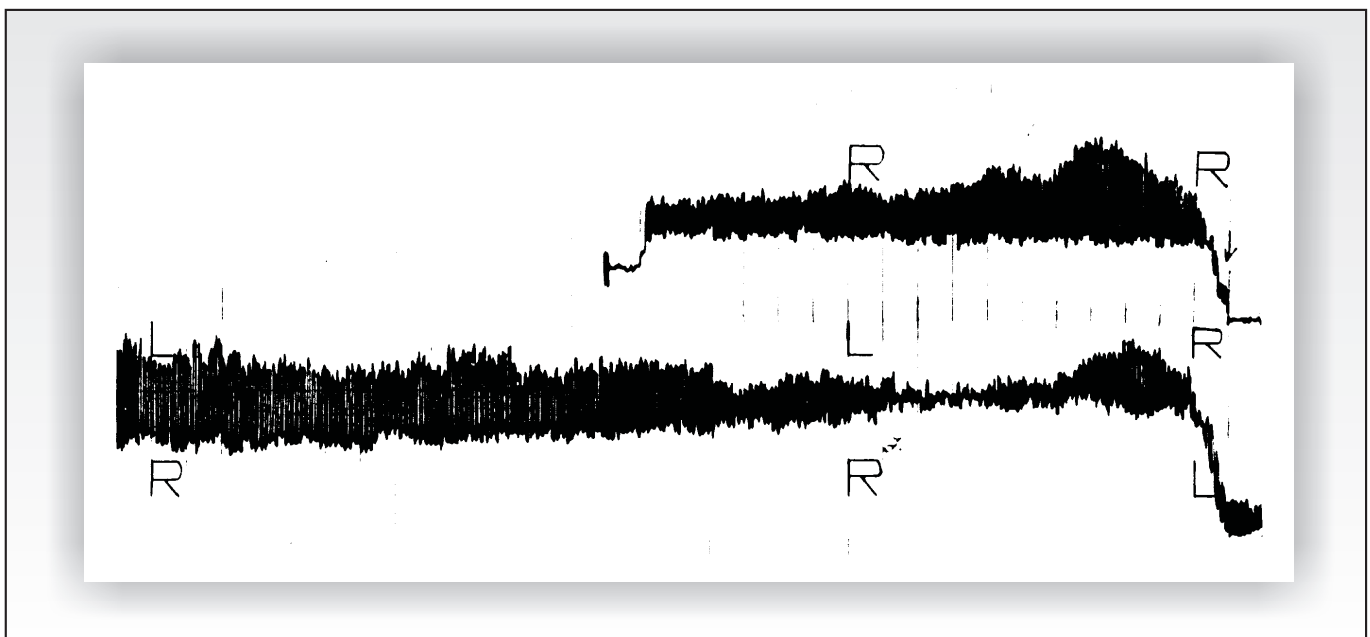
Wolfson és Neild (15) szerint az izotópmódszerek viszonylag keveset fejlődtek az elmúlt 15 évben a renalis nukleáris orvostudomány egyéb módszereihez képest (UH, SPECT, MR technikák), ezért egyes felfogások alapján nem számíthatnak a diagnózis „arany standardjának” megjelölésére. Hangsúlyozzák azonban, hogy a captoprillal érzékenyített dinamikus scintigraphia – izotóp-renographia jelentős módszer a renovascularis hypertonia diagnózisában. A diuresis alatti („furosemid”) scintigraphia pedig megmaradt rendkívül fontos diagnosztikus eljárásként a húgyúti obstrukciók megállapítására. *Velchik* már 12 évvel megelőzően megállapította egy, a húgyutak radionuklid leképezéséről szóló urologiai szimpózium keretében (16), hogy a diureticus renographiának 1968-ban való bevezetése volt a legjelentősebb fejlesztés a differenciáldiagnózis számára a kitágult, de obstructio nélküli urotractus és a húgyúti elzáródás megkülönböztetésében. Ez a gondolat ismétlődik *Thrall* (10) és *Blaufox* (1, 17) munkáiban is.

Mielőtt tovább elemezzük e vizsgálmódszer kiemelkedő helyét és jelentőségét, felsorolnánk azokat a nemzetközi szakirodalomban leggyakrabban szereplő szinonimákat, melyeket sokszor még egyazon közleményen belül is felcserélőleg használnak: „diureticus vagy diuresis-renographia”, „diureticus vagy diuresis-scintigraphia”, „furosemid-renographia” [ezen a néven írtuk le az eljárást 1967-ben (2)], „Lasix-renographia”, „diureticus radioizotóp-renographia”, „radionuklid diureticus renographia”, „diureticus scan” és „scintinrenographia”. (Nem foglalkozunk e helyen azzal, hogy e megnevezések talán nem egyformán helyesek és nem feltétlenül fejezik ki teljesen ugyanazt.) A „diuresis-renographia” szóhasználat a leggyakoribb, noha ma már nem a kezdetben használt egyszerű eszközzel („Radiorenograph”) mérjük a vesetájék fölött az előre meghatározott punctum maximumon az aktivitás változását (2-5, 24), hanem modern szofisztikált mérőműszerrel, komputerizált szcintillációs gamma-kamerával a „region of interest” helyén. Mindazonáltal ma is a legjellemzőbb változás diagnosztikus célra, a vesében felhalmozódó és az abból kiürülő radioaktív nyomjelző anyag aktivitásának meghatározása és leképezése az idő függvényében. Az aktivitás időgörbéjének ábrázolásakor a vízszintes tengelyen az időt, a függőleges tengelyen a beütésszámot tüntetjük fel.

Frommei és Volterrani 1995-ben megjelent renalis nukleáris orvostudomány c. közleményükben (18) összefoglalják a „diureticus renogram” és a „captopril-renogram” morfológiáját, áttekintve ezzel az obstructiós nephropathiában, illetve a renovascularis hypertoniában számításba jövő időgörbéket. Megkülönböztetik a teljesen normálisat, a kissé vagy nagyon bizonytalan (jelentőségű) görbét és a biztosan rendellenes (diagnosztikus) görbét. A legtöbbször használt radiofarmakon. a ¹³¹I-Hippuran, a ^{99m}Tech-MAG3 (mercaptop-acetyl-triglycin), illetve a ^{99m}Tech-DTPA (diethylen-triamin-pentaacetat). Az első a történelmileg először használt, az utolsó a talán legelterjedtebb; ma, leképezésre a legjobbnak és sugárvédelmi szempontból is legelőnyösebbnek a MAG 3-at tartják. Hangsúlyozzák, hogy az obstructio jelentőségéről az elsősorban morfológiai-strukturális képet adó vizsgálóeljárásokkal [UH (19), IVP és retrograd P] semmiképpen sem győződhetünk meg teljes mértékben, de erre szolgál a Whitaker-teszt (11, 20) (amely viszont meglehetősen invazív és vitatott eljárás) vagy/és a



1. ábra. A renogrammok jelentős obstructiót nem okozó bal oldali pyelonköves betegről készültek. A felsők dehydrációban, az alsók furosemid-diuresisben. Utóbbiak normális görbék (a „Magyar Radiologia” engedélyével)



2. ábra. A renogrammok jelentős obstructiót, hydronephrosist okozó bal oldali pyelonköves betegről készültek. Az alapgörbe (fent) „nem működő” bal vesét jelzett. Furosemid-hatásban bal oldalon (keresztvezető) emelkedő jellegű elzáródásos görbe fejlődött ki (a „Magyar Radiologia” engedélyével)

diureticus scintigraphia. Szerzők, akik az ureteropelvicus obstructióban szenvedő betegeiket mind a három rendelkezésre álló fő vizsgálati módszerrel (sonographia, diureticus urographia és diureticus renographia) tanulmányozták, megállapították, hogy az utóbbi a legalkalmasabb az obstructio kimutatására és a főleges műtét elkerülésére (19).

A diureticus renographia-scintigraphia célja a klinikai gyakorlatban legtöbbször az, hogy kimutassa a húgyúti obstructiót, ha ilyen fennáll vagy egyértelműen bizonyítsa a húgyutak ép átjárhatóságát (1. és 2. ábra). Ennek a diagnosztikus ténykedésnek gyermekkorban (vagy éppen csecsemőknél) van kiemelkedő jelentősége. Részben, mert a kisdedeknél különösen kockázatos és megterhelő a súlyosan invazív urológiai vizsgálóeljárások kivitelezése a Whitaker-teszt, amelynek elvégzésétől csecsemő és gyermekkorban az európai de főként az amerikai klinikusok legtöbbször tartózkodnak (1, 13, 19, 20), másrészt pedig azért, mert az izotópeljárások ismételhetősége hozzásegít a felmerülő terápiás beavatkozások (műtétek) megfelelő legkorábbi időben való elvégzéséhez, minimálisra csökkentvén ezáltal az obstructiók alapbetegséget gyakran kísérő infekciókat és a későbbi vesekárosodást (9-13). Megkísérelték a diureticus renographiát húgyúti infekciókban is felhasználni és a módszert a veseátültetés utáni rejectio kimutatására, bár távolról sem oly sikerrel, mint a húgyúti elzáródásokban (15-18). A teljesség kedvéért itt meg kell említenünk, hogy egyesek még az acut vesecolica differenciáldiagnózisában is sikerrel alkalmazták ezt a vizsgálóeljárást (21). Minden bizonnyal a jelenleginél szélesebb körben lehetne használni a vizsgálóeljárásnak az acut húgyúti kórképek differenciáldiagnózisában, ha bizonyos feltételek teljesülhetnének. Fontos továbbá, az urologus szakorvosok kellő tájékozottsága a képalkotó vizsgálatok terén, amely nagymértékben meghatározza (a nukleáris vizsgálatokra való nagyobb igény mellett) a kiértékelés konszenzusát.

A renovascularis hypertóniában az ACE-gátlás renogram-érzékenyítésre való felhasználásának a felfedezése véletlenül éppen abból az utrecht-i intézetből (a hypertonia- nephrologiai és radiológiai-izotóp osztályokról) származik [Oei és mtsai, 1984 (22)], ahol 1976–77-ben e sorok írója is dolgozott. Később (1991) kiderült, hogy az 1967-ben felfedezett diureticus renographia (2) renovascularis hypertóniában is jól alkalmazható (15,18). Egy amerikai munkacsoport [Erbslöh-Möller és mtsai (23)] több munkában foglalkozott a diureticus renographia és az ACE-gátlással végzett renographia kombinált alkalmazásával renovascularis hypertóniában. Ők ¹³¹I-Hippurant alkalmaztak renographiás célra, miután ezt előnyösebbnek találták, mint a ^{99m}Tc-DTPA-t a szóbanforgó kórképben. A furosemidet (40 mg-ot) 2 perccel a ¹³¹I-Hippuran után adták be intravenásan (gyakorlatilag a „0 percben”). Meghatározták a „residualis corticalis aktivitást”, ami nem más mint a 20. percben mért aktivitás a csúcsteleaktivitás százalékában kifejezve. Ezt más szóval „washout paraméternek” avagy „kimosási kritériumnak” szokták nevezni. A furosemidet azért alkalmazzák, mert hatására a vesemedencéből vizelettel kiürülő radioaktivitás nem zavarja a veseszövetben (pontosabban a kéregben) az aktivitás meghatározását. A diureticum nélkül mért magas érték tévesen a „hamisan pozitív renovascularis hypertonia” diagnosizához vezethet. Ha a residualis corticalis aktivitás mutató 30%-ánál kevesebb, akkor a renovascularis

hypertonia gyakorlatilag kizárható. Ezzel szemben, ha ez az érték a vizsgálat során fokozatosan emelkedett, akár a 100% eléréséig (azaz egy „obstructiós görbe” fejlődött ki), a vese arteria stenosisa biztonsággal megállapítható volt. Veseelégtelenségben, ha egyidejűleg renovascularis hypertonia is fennállt, hasonló változásokat észleltek, míg vesearteria-betegség nélkül a konvertáló enzimbénítás hatására – paradox módon – inkább javult a görbe, azaz csökkent a residualis corticalis aktivitás százaléka. Itt soroljuk fel a „rokon” eljárást, a „diureticus (furosemid) washout pyelographiát” az arteria renalis stenosisának kimutatására (24). Hazai szerzők (Sallai és Fornet) a captopril-scintigraphia kifejlesztésében is úttörők voltak (25). Jó tudni, hogy a negatív captopril-scintigram gyakorlatilag kizárja a renovascularis hypertóniát (18), ezért a hypertonia differenciáldiagnosztikájában ez utóbbi próba különösképpen ajánlott. Munkánk középpontjába azonban a diureticus renographia legfőbb felhasználási területét az ureterobstructiókat állítottuk, így a továbbiakban ezzel foglalkozunk. A jelen írás célja, hogy a felhasználó hypertonológusokhoz, nephrologusokhoz és urologusokhoz közvetítse azokat az információkat, melyeket a szakirodalom alapján korábban radiológiai és nukleáris irodalmi területen részben már összefoglaltunk (36).

A DIURETICUS RENOGRAPHIA ALAPELVE A módszer azon az elképzelésen alapszik, hogy a kitágult urotractus rendszerben a vese által kiválasztott izotóp egyre növekvő koncentrációban felhalmozódik és egy gyors hatású, erős diureticum (pl. a furosemid) hatására – amennyiben nincs elfolyási akadály – hirtelen kiürül. Abban az esetben viszont, ha a húgyutakban valahol elzáródás van, a diureticum hatására az izotóp felhalmozódása nem szűnik meg, sőt meggyorsul és egy egyre meredekebben emelkedő görbe (az ún. obstructiós görbe) jelzi a fokozódó accumulációt. Ezek a megfontolások ép vesefüggvény jelenlétében fennálló vagy jelen nem lévő obstructióra (legfeljebb csak dilatációra) vonatkoznak. Leggyakrabban ugyanis a fiatal gyermekekben a pelvicalicealis dilatációt kell az ureteropelvicus obstructiótól elkülöníteni. Azért kell a furosemidet beadni, hogy a diureticus maximum abban az időben következzen be, amikor az izotóp elhagyta a vesekérget és a pelvicalicealis rendszert tölti fel. Ilyenformán a diureticus csúcshatás ideje és az izotóp nem diureticus felhalmozódási maximuma egybeesik. A túl késői furosemid injekció (F + 20 perc módszer) az izotóp kiürülését érdemlegesen már nem fokozza a csúcsidezés idején (a diureticus csúcshatás elkésik az izotóp vesemedence-beli maximális koncentrációjához képest, és a furosemid kezdeti hatásakor a vesemedencében az izotóp hígulása még nem párosul jelentős folyadékszaporalattal), így az obstructio kimutatására esetleg már nem alkalmas, és hamisan negatív leletet eredményez. Ezért egyesek nem a az izotóp beadása után, hanem az előtt adják be a diureticumot. Mások egyénileg megszabva, különböző időben adják be (9, 10). Ha nem egy, hanem két renographiát végzünk, egyénileg még jobban megszabhatjuk a diureticum beadási idejét (2-5, 24). Beszűkült vesefüggvény esetén azonban az izotóp kiválasztása is igen lassú (ha egyáltalán kimutatható), és a diureticum nagy adagja is csak lassan és kismértékben (a percdiuresist csak kissé és nem drámaian növelve) hat. Rosszabb vesefüggvény esetén tehát elhúzódó az

izotóp felhalmozódása a vesemedencében, ilyenkor kell a leg-hosszabban várni a diureticum beadásával, akár egy órát vagy még többet is (2). Az obstrukciónak rossz vesefunkcióval való szövődése esetén a görbe értékelése nehéz. Ha a diureticus renographia ilyenkor is információval szolgál, az különösen értékes, mivel egy esetleges urographia a kontrasztanyag vesekárosodás lehetőségével jár.

A DIURETICUS RENOGRAM (DIUR-R-S) JELEN-TŐSÉGE A STATISZTIKÁK TÜKRÉBEN *Yung* (26) szerint az eljárás specificitása csupán 75%-os, de szenzitivitása megközelíti a 100%-ot. A *Journal of Nuclear Medicine* Editorial-je (27) szerint a tágult ureterű gyermekek több mint 80%-ában egymagában a DIUR-R-S segítségével is lehetséges annak megállapítása, hogy a kórkép obstrukciós eredetű. A „konvencionális” DIUR-R-S alkalmazásával az obstrukciók 87–90%-a megállapítható, de a legpontosabb diagnózis az ureteropelvicus szűkületeknél lehetséges, ahol a próba szenzitivitása 93%. *Yung* szerint a próba specificitása 77%-ról 94%-ra emelkedett a diureticum adása utáni izotópkiválasztási görbe „normalizálásával”, és még további javulás, volt elérhető egészen 98%-ig, a „washout” és az „uptake” görbék (csúcaktivitás százalékában kifejezett) hányadosának figyelembevételével (26) Ezzel szemben a *DIUR-R-S* és a *Whitaker-teszt* eredményeinek korrelációja csak 40–85% az ureterobstructio felderítésére vonatkozó szakirodalom adataiban (13). *Scharf és Blaufox* (17) saját és mások adataira hivatkozással kiemelik, hogy a pyeloplastica után a hydronephrosis javulását az intravenás urographia mindössze 33%-ban jelezte, míg a *DIUR-R-S* 89%-ban. *Ebel és mtsai* szerint (19) 81 ureteropelvicus obstrukcióban szenvedő csecsemőjükön és kisgyermekükön az ultrasonographia hamisan pozitív, illetve negatív eredményt 15%-ban, illetve 14%-ban adott, míg a *DIUR-R-S* csak 2%-ban, illetve 5%-ban! A szenzitivitás, specificitás és a pontosság az ultrasonographia esetében 84%, 82%, illetve 71% volt, míg a *DIUR-R-S* esetében 94%, 98%, illetve 93%. A *DIUR-R-S* jelentőségét a fenti statisztikákon kívül számos speciesen elvégzett kísérletes vizsgálatok eredményei is bizonyítják (28).

Az elmúlt években néhány kutató az eljárás protokolljának és a *DIUR-R-S* értékelésének további standardizálására törekedett. Ezen törekvéseket többen a közlemény címében is megfogalmazták: „Módszer a hamisan pozitív diureticus renogramok elhárítására” [*Yung*, 1993 (26)]; „Well-tempered”-diuresis renographia” [*Conway*, 1992 (13)]. „Konceptiók és kontroverziák” [*Sarkar*, 1992 (29)]; „A diureticus vese scan mindig megbízható?” [*Albala et al*, 1994 (30)]; „Előrehaladás a radionuklid diagnosztikában húgyúti obstrukciókban” [*Dubovsky és Russel*, 1998 (21)]; „Interpretatio bizonytalanság féldő ($T_{1/2}$) meghatározási módszer következtében” [*Conolly et al*, 2000 (31)]. A fent említett szerzők sokéves *DIUR-R-S*-s tapasztalata alapján az aktivitásfelvétel, de főként a kiválasztás görbéjének finomabb analízise olyan standardizálási lehetőségeket rejt magában, melynek kiaknázása jelentősen emelheti a vizsgálat specificitását.

A DIUR-R-S PROTOKOLLJÁNAK STANDARDIZÁLÁSA A diuresis nagysága (a hydrálás módszere), a használt

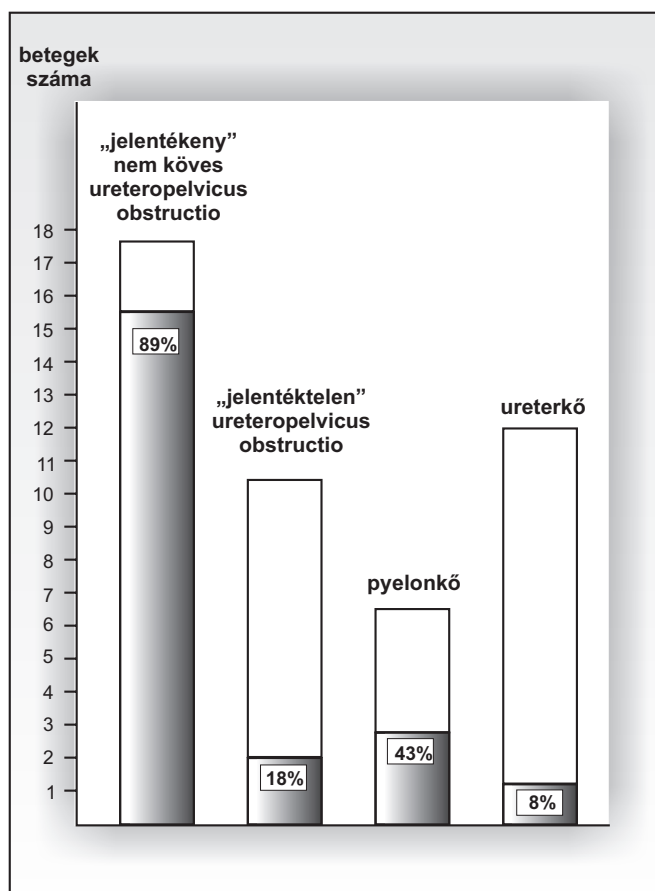
radiofarmakon, a vizsgálati testhelyzet, a diureticum adagja, de mindenekelőtt a diureticum beadási időzítése a legfontosabb tényezők, melyek a *DIUR-R-S*-nak az eredményét befolyásolhatják.

A dehydratio növeli a hamisan pozitív esetek számát, ezért a legtöbb szerző 5–10 ml/testsúly kg per os vízbevitelt igényel a vizsgálat előtt, amit egyesek hypotoniás sóoldat intravenás infúziójával még a vizsgálat alatt is folytatnak. Másfelől azonban, még az enyhe hydratio is elfedheti a „jelentéktelen” (de urographiával kimutatható) ureteropelvicus obstructio renographiás képét, azaz hamisan negatív leletet eredményez. Ennek kiküszöbölésére már a kezdetektől fogva saját protokollunk során 2 renographiát végeztünk, egyet teljes dehydratióban (éjszakai nem ivás után), a másodikat pedig furosemid alkalmazása után kb. 20 (15–30) perccel. Az volt a lényeges, hogy a diureticum csúcshatása alatt történjen a *DIUR-R-S*. Itt meg kell jegyeznünk, hogy vizsgálateink megindításakor az esetek egy részében hypertoniás vagy isotoniás sóoldat infúziója után végeztük el a második „furosemid-renographiát” (1-4, 22). A későbbiekben tapasztalatokat szereztünk az első renographiának hydratióban való elvégzésével is, amit akár hypotoniás sóinfúzióval, akár itatással hoztunk létre. Az első renographiának dehydratióban vagy hydratióban való elvégzésétől függetlenül, a furosemid által jó vesefunkció esetén kiváltott óriási diuresisben a „jelentékeny” ureterobstructio akkumulációs típusú („obstrukciós”) renographiás görbéje szembetűnővé vált. (2-5, 24). Ezért ajánlja e dolgozat szerzője a *DIUR-R-S* vizsgálat alkalmával két renographia elvégzését, egyet dehydratióban és egyet a furosemid várható maximális hatásában, azaz 20 perccel a diureticum alkalmazása után beadott izotóppal. Alternatív (egy renographiás) megoldás 5–10 ml/testsúly kg csapvízzel való orális hydrálást követően az izotóp-renographia 20. percében beadott furosemiddel. Még jobb, ha a *DIUR-R-S* végzése közben a sorozat-scintigraphiás felvételen látható eltérésnek megfelelően optimális időben (többnyire a 15–30. percben) beadva a diureticumot folytatni a vizsgálatot, így ugyanazon görbén követhető az elzáródás vagy kiürülés ténye.

Az eredmények összehasonlíthatóságára ma kiválóan látszik a *MAG3* radiopharmakon használata. Még előnyösebb a $^{99m}\text{Tc-EC}$ (ethylen-dicystein). Ezzel a készítménnyel az első klinikai eredményeket *Szilvási, Környei és Nagy* közölték (32). A kérdés részleteire vonatkozólag a szakirodalomra utalunk (12, 15, 18, 21, 31). *Conway* hangsúlyozza (13), hogy a vízszintes testhelyzetben sikertelen vizsgálat függőlegesben (a beteget felültetve) eredményes lehet. Nem szabad elfelejteni a hólyagkatéterezéséről sem, egyrészt a beteg kényelme szempontjából, mert a diuresis excesszív lehet (akár 35 ml/min-t is elérhet!), másrészt mert a hirtelen megnövekedő intravesicalis nyomás az ureterekre visszatevődve hátrányos a vizsgálatra.

Felnöttekben ép veseműködés esetén 40 mg Furosemid (FSD) ajánlható iv. Veseelégtelenségben ennek többszöröse adandó, de 20–30 ml/min kreatininclearance-t megközelítő GFR esetén a radiofarmakon elégtelen tubularis kiválasztása miatt a vizsgálat amúgysem végezhető el. Gyermekeknél a FSD adagját újabban felemelték 0,3 mg/testsúly kg-ról 1 mg/testsúly kg-ra (29). A diureticum beadási időzítése még a felsoroltaknál is jóval lényegesebb. Annyira fontos, hogy az

időpontok alapján eljárásokat neveztek el. Így a *standard eljárást* $F+20$ -nak nevezik, amikor a ^{131}I Hippuran beadása után 20 perccel adják iv. a furosemidet (8). Az ún. *F-15 eljárásban* a jelzett percekkel az izotóp adása *előtt* adják be a furosemidet (33). Ez a standard eljárásnak egy javított változata, mert a diureticum csúcshatása akkor bontakozik ki, amikor a radioaktív nyomjelzett anyag kiválasztása is kb. a tetőfokán van. Ilyenkor a legjobb a lehetőség a dilatált, de nem obstructív húgyúti rendszernek az elzáródástól való elkülönítésére (29). *A saját eljárásunkban a diureticum után 20 (15–30) perccel megkezdett (második) renographia (2–5,24) leginkább erre a módszerre hasonlít.* Van olyan szerző, aki 9–12 perccel az izotóp után adja a furosemidet (21), és van aki változó időpontokban (10). De leírtak $F+0$ DIUR-R-S-t is (30). Súlyos húgyúti obstructióknál előfordul, hogy a görbe tetőpontján, akár 1 órával az izotóp beadása után (13) célszerű a nagy(obb) adag FSD-t beadni, mint ahogy ez az eredeti (1967-es Lancet) leírásban egyik betegünk ábráján is szerepel (2). Ennél az eljárásnál, ha nem elég későn adjuk a furosemidet, a diureticum csúcshatása esetleg már lezajlik (ha a rossz vesefunkció esetén ez egyáltalában kialakul), amikor az obstructio miatt az izotóp pelvicalicealis felhalmozódása bekövetkezik, és így az igazi „obstructív görbe” nem tud kifejlődni, ezért hamisan negatív eredményt kaphatunk.



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

A DIUR-R-S MÓDSZER ÉRTÉKELÉSÉNEK STANDARDIZÁLÁSA A klasszikus értékelés a két vese görbéje közötti különbséget, a görbék alakját, a csúcsaktivitás elérésének idejét (T_{max}) és az aktivitás (diureticus) félidejét ($T_{1/2}$) foglalta magában. A 3. ábra mutatja az 1960-as évek végén és az 1970-es évek elején vizsgált 48 esetünkben a klasszikus értékelés hatékonyságát. 18 urographiával igazolt enyhe ureteropelvicus obstructio „jelentéktelennek” bizonyult 89%-ban diureticus renographiával. Tévesen pozitív volt 11%. Ugyanakkor 11 betegben műtéttel igazolt kifejezett ureteropelvicus obstructio csak 18%-ban tűnt (tévesen negatívként) „jelentéktelennek”. 12 ureterkőves esetben 92%-ban volt pozitív („obstructív görbe”) a lelet, míg a 7 pyelonkőves betegből csupán 3-ban. Jellemző görbék láthatók az 1. és 2. ábrán.

O’Reilly a veseaktivitás időgörbéit (a renalis histogramot, a renogramot) négy típusba sorolja:

- I. normális diuresis előtt és alatt.
- II. obstructív típusú, amelyet a diureticum nem érint (enyhít), ez egyértelműen elzáródásra utal.
- III/a obstructív típusú, de a diureticumra prompt normalizálódik (dilatációra utal, elzáródás nélkül).
- III/b obstructív típusú, de csak csekély választ ad diureticumra (feltehetőleg obstructio áll fenn).

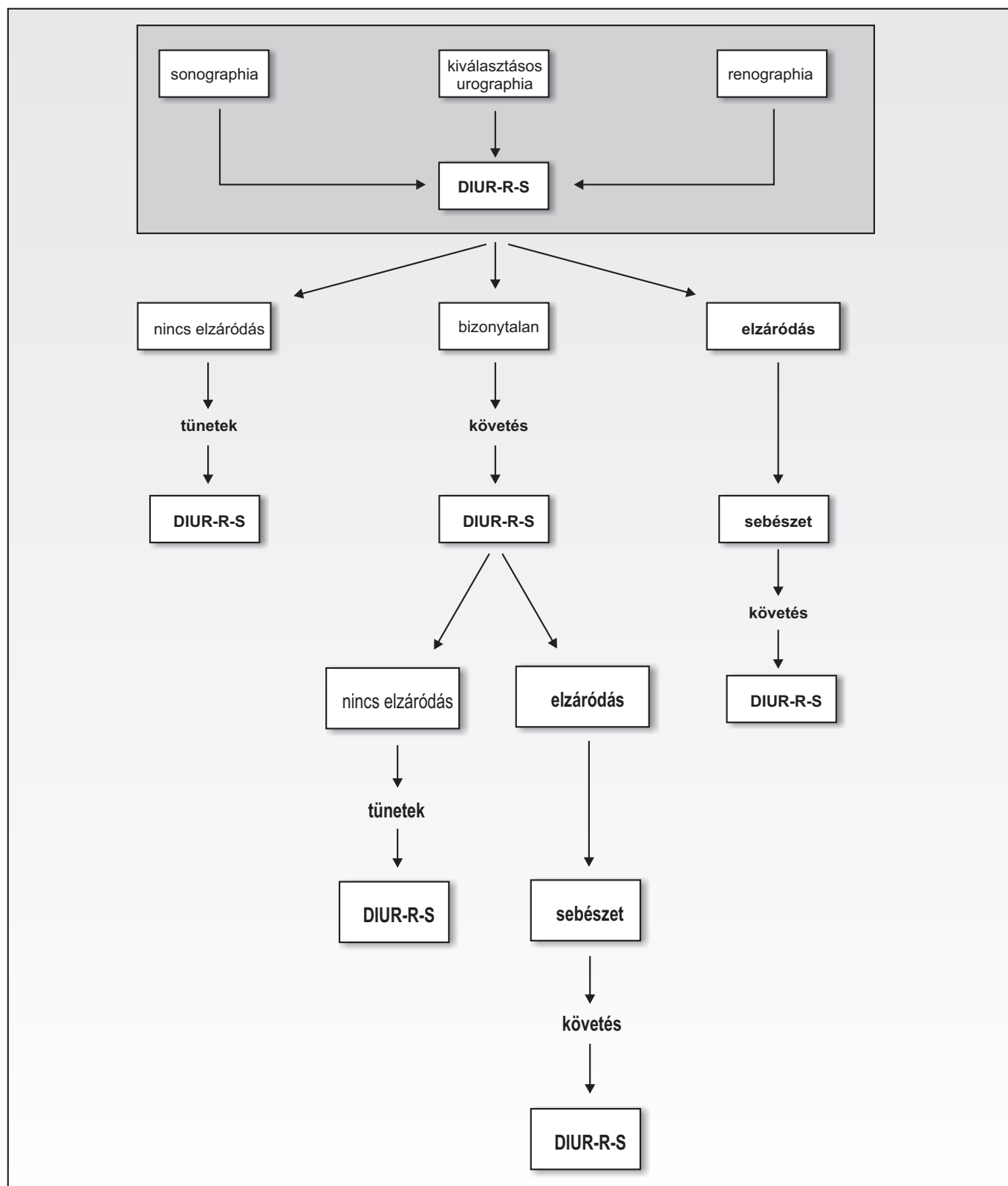
Homsy leírt egy kétpúpú dromedar görbét, ami szintén obstructio jelenlétére utal (21).

A csúcsaktivitás elérésének ideje (T_{max}) normálisan 5 percnél kevesebb, tubularisan kiválasztódó radiofarmakon (Hippuran, MAG) esetében.

A diureticus félide ($T_{1/2}$) normálisan 15 percnél kevesebb, kórosan 20 percnél több. 15 és 20 perc között a lelet nem egyértelmű (29) változó idejű diureticum-adás és ^{99m}Tc DTPA alkalmazás esetén. Magunk a diureticus félide vonatkozásban munkáinkban több mint 17 percet jelöltünk meg biztosan kórosnak, tubularisan kiválasztódó radiofarmakon, Hippuran használatakor, amikor a normális érték 10 percnél kevesebb (2-5, 24).

Yung (26) a $T_{1/2}$ specificitását 76,7%-nak pontosságát („accuracy”) 81,3%-nak tartja, míg az általa leírt paraméter a „normalizált uptake-hez viszonyított clearance” (a maximális aktivitás százalékában kifejezett hányados) specificitása 97,7%, míg a pontosság 98,1%. Mind a $T_{1/2}$, mind az említett változó szenzitivitása 100%! Egy napjainkban íródott közlemény (31) 4 saját $T_{1/2}$ -számítási módszert eleméz és hasonlít össze nagy renographiás anyagon, de megemlíti, hogy még egyéb $T_{1/2}$ -számítási eljárások is rendelkezésre állanak. Fontosnak tartja, hogy a betegséget megítélő klinikus tisztában legyen a $T_{1/2}$ -számítás módjával kapcsolatos diagnosztikus jelentéssel. Noha a különböző $T_{1/2}$ -számítások közötti korreláció rendkívül jónak bizonyult, a módszerek közötti összehasonlítások 27,8%-ában az értékelésben szignifikáns különbség mutatkozott (31).

Jamar és mtsai hangsúlyozzák, hogy a vese és uretergörbék elemzése hasznos az obstructio megállapításában és helyének meghatározásában (35). A Britton-féle „renal transit time” (1) meghatározás körülményesnek bizonyult és kevésbé értékesnek a $T_{1/2}$ -meghatározásoknál, kritikája Kass (12) és Dubovsky (21) munkáiban szerepel.



4. ábra. Vizsgálati algoritmus, ha az alapvizsgálatok tágult urotractusra vagy szűkültre utaló rendellenességeket találnak (a „Magyar Radiologia” engedélyével)

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AJÁNLÁS. A „furosemid-renographia” 1967-ben való leírása (2) után 34 évvel, a tipikusan „obstructiónak” nevezett, meredeken emelkedő akkumu-

lációs görbe a mai értelmezésben is pontosan azonosat, *húgyúti elzáródást* fejez ki (36). Úgy gondoljuk, hogy az eljárás még szélesebbkörű elterjedést és további kutatást érdemel. Az

Albala és mtsai által ajánlott protokoll (4. ábra) jól mutatja a DIUR-R-S helyét a mai kivizsgálási algoritmusban (30). Gyakorlati kivitelezéséhez standard protokollként ajánlhatjuk a két renographiás módszert 20 perces előzetes furosemid-adással, vagy az egyrenographiás módszert a diureticumnak a sorozat-scintigraphiás felvételeken megítélt optimalizált időpontban való alkalmazásával.

A DIUR-R-S funkciót tükröző, nem invazív, ismételtető, dinamikus eljárás, mely a rendelkezésreálló leképezési módszerek között a legjobb a húgyutak dilatációjának az obstrukciótól való megkülönböztetésére.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A diureticum témát – amibe a „furosemid izotóprenographia” is beletartozott – (témavezető a szerző), az *Egészségügyi Tudomány Tanács* tárcaszintű témaként 1956-tól 1996-ig célhittel is támogatta.

A nuklearis vizsgálatok a *János Kórház Izotóp (V. belgyógyászati) Osztályán és Izotóp Laboratóriumában* történtek.

A közleményeimben részt vevő szerzőtársaim önzetlen segítségét ezúton is megköszönöm. Közülük is *Dr. Bános Csaba* főorvosnak külön köszönetet szeretnék mondani az alkotó együttműködésért. Ugyancsak köszönetet mondok néhai *prof. Dr. Noszkay Aurél* és néhai *prof. Dr. Wabrosch Géza* osztályvezető főorvosoknak, akik az 3. ábrában szereplő betegek urológiai kivizsgálását irányították. A 4. ábránk az „algoritmus” *Albala és mtsai* 1994-ben megjelent közleménye alapján készült (ref. 27). A Magyar Radiologia Szerkesztőségének köszönöm az ábrák újraközlésének (ref. 36) szíves engedélyezését.

IRODALOM

1. Blafox MD. Evaluation of renal function and disease with radionuclides: The upper urinary tract. Basel, London, New York. Karger. 1989. pp. 8.
2. Radó JP, Bános C, Takó J. Frusemide renography Lancet 1967 Dec 30;2(7531):1419-20.
3. Radó JP, Bános C, Takó J. Radioisotope renography during furosemide (lasix) diuresis. Nucl Med (Stuttg). 1968 Oct; 7(3):212-221.
4. Radó JP, Bános C, Takó J, Szende L. Renographic studies during furosemide diuresis in partial ureteral obstruction. Radiol Clin Biol. 1969; 38(2):132-146.
5. Radó J, Bános C, Takó J. Radioisotope renography during furosemide(Lasix)-induced diuresis].Orv Hetil. 1968 Feb 25; 109(8):401-405.
6. Camargo EE. Renogram modification caused by furosemide. Nucl Med (Stuttg). 1973 Nov 15; 12(3):240-251.
7. Camargo EE. Editorial Comment. J Urol 1981; 125:557.
8. O'Reilly P, Aurell M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. J Nucl Med 1996 Nov; 37(11):1872-6.
9. Koff SA, Kogan B, Kass EJ, Thrall JH. Early postoperative assesment of the functional patency of ureterovesical junction following ureteroneocystostomy. J Urol 1981;125:554-557.
10. Thrall JH, Koff SA, Keyes JW Jr. Diuretic radionuclide renography and scintigraphy in the differential diagnosis of hydronephrosis. Semin Nucl Med. 1981 Apr; 11(2): 89-104.
11. Kass EJ, Majd M, Belman AB. Comparison of the diuretic renogram and the pressure perfusion study in children. J Urol. 1985 Jul; 134(1):92-96.
12. Kass EJ, Fink-Bennett D. Contemporary techniques for the radioisotopic evaluation of the dilated urinary tract. Urol Clin North Am. 1990 May; 17(2):273-89.
13. Conway JJ. „Well-tempered” diuresis renography: its historical development, physiological and technical pitfalls, and standardized technique protocol. Semin Nucl Med. 1992 Apr; 22(2):74-84.
14. Szerkesztőségi megjegyzés: A hazai isotopdiagnosztika helyzetének áttekintése. In: MCDougall IR: Nukleáris orvostudomány. Orvostudomány, a Scientific American Medicine magyar kiadása.1992; OAK X. 19 oldal.
15. Woolfson RG, Neild GH. The true clinical significance of renography in nephro-urology. Eur J Nucl Med 1997; 24:557-570.
16. Velchik MG. Radionuclide imaging of the urinary tract. Urologic Clinics of NA 1985; 12:603-631.
17. Scharf SC, Blafox MD. Radionuclides in the evaluation of urinary obstruction.Semin Nucl Med. 1982 Jul; 12(3):254-264.
18. Frommei E, Volterrani D. Renal nuclear medicine. Semin Nucl Med. 1995; 25:183-194.
19. Ebel KD, Bliesener JA, Gharib M. Imaging of uretero-pelvic junction obstruction with stimulated diuresis. With consideration of the reliability of ultrasonography. Pediatr Radiol. 1988; 18(1):54-56.
20. Whitaker RH, Buxton-Thomas MS. A comparison of pressure flow studies and renography in equivocal upper urinary tract obstruction. J Urol 1984 Mar; 131(3):446-9.
21. Dubovsky EV, Russell CD: Advances in radionuclide evaluation of urinary tract obstruction. Abdom Imaging 1998; 23:17-26.
22. Oei HY, Geyskes GG, Dorhout Mees EJ. Captopril induced renographic alteration in unilateral renal artery stenosis. J Nucl Med 1984; 25:36.
23. Erbslöh-Möller B, Dumas A, Roth D, Sfakianakis GN, Bourgoigne JJ. Furosemide-131I-Hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. Amer J Med 1991; 90:23-29.
24. Radó JP, Banos C, Tako J The furosemide wash-out pyelogram and the furosemide radioisotope renogram in the diagnosis of renovascular hypertension (preliminary report). Nucl Med (Stuttg). 1972 Aug 15; 11(2):156-63.
25. Sallai GY, Fonet B. A new examination method for detecting renovascular hypertension: functional DTPA renal scintigraphy sensitized by captopril. Acta Physiol Hung 1988; 72:15-22.
26. Yung BC, Sostre S, Gearhart JP. Normalized clearance-to-uptake slope ratio: a method to minimize false-positive diuretic renograms. J Nucl Med. 1993 May;34(5):762-768.
27. Editorial: Effects of ureteral function on assesment of hydronephrosis. J Nucl Med 1992; 33:78-80.
28. Kekomaki M, Rikalainen H, Ruotsalainen P, Bertenyi C. Correlates of diuretic renography in experimental hydronephrosis. J Urol 1989 Feb; 141(2):391-394.
29. Sarkar SD. Diuretic renography: concepts and controversies. Urol Radiol. 1992; 14(2):79-84.
30. Albala DM, Richardson JR Jr, Heaney JA: Diuretic renal scan: is it always reliable? J Endourol 1994 Dec; 8(6):405-410.

31. Connolly LP, Zurakowski D, Peters CA, Dicanzio J, Ephraim P, Paltiel HJ, Share JC, Treves ST. Variability of diuresis renography interpretation due to method of post-diuretic renal pelvic clearance half-time determination. *J Urol.* 2000 Aug; 164(2): 467-71.
32. Szilvási I, Környei J, Nagy Z. Tc-99m-EC kit for dynamic renal scintigraphy. First clinical results. *Eur J Nucl Med* 1993, 19:617 (abstr).
33. Upsdell SM, Testa HJ, Lawson RS. The F-15 diuresis renogram in suspected obstruction of the upper urinary tract. *Br J Urol.* 1992 Feb; 69(2):126-31.
34. Wong DC, Rossleigh MA, Farnsworth RH. F+0 diuresis renography in infants and children. *J Nucl Med* 1999 Nov; 40(11):1805-11.
35. Jamar F, Piret L, Wese FX, Beckers C. Influence of ureteral status on kidney washout during technetium-99m-DTPA diuresis renography in children. *J Nucl Med.* 1992 Jan; 33(1):73-8.
36. Radó J. A furosemid vese-scintigraphia helye a húgyúti obstrukciók kivizsgálási algoritmusában. *Magyar Radiologia* 2001; 75:154-161.

Monogénes öröklődésű adrenocorticalis hypertoniák

Adrenocortical hypertension with monogenic inheritance

Sólyom János

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Sólyom János

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7.

ÖSSZEFOGLALÁS Az adrenocorticalis eredetű, a gyermekkorban hipertenzióra vezető betegségek három csoportra oszthatók: fokozott DOC-termeléssel, hyperaldosteronizmussal és hypercortisolizmussal kapcsolatos hipertenziók. Fokozott DOC-hatás miatt emelkedik a vérnyomás 11β -hidroxiláz-defectusban és 17α -hidroxiláz defectusban. Primer hyperaldosteronismusra vezet a glükokortikoiddal gyógyítható aldosteronismus. A vesében lokálisan létrejövő cortisoltöbblet okoz hypertoniát látszólagos mineralocorticoid-túlsúlyban. Mindezek a betegségek egy-egy gén hibájára vezethetők vissza. A létrejövő hipertensio specifikus kezeléssel mérsékelhető.

Kulcsszavak: adrenocorticalis hypertoniák, gyermekkori hypertoniák, primer hyperaldosteronismus, monogénes öröklődés

SUMMARY Adrenocortical disorders causing childhood hypertension can be divided into three groups: hypertension associated with increased DOC production, hyperaldosteronism and hypercortisolism. Blood pressure can be elevated by increased DOC effect in 11β -hydroxylase deficiency and 17α -hydroxylase deficiency. Glucocorticoid remediable aldosteronism can cause primary hyperaldosteronism. Cortisol excess produced locally in the kidneys in apparent mineralocorticoid excess. All of these disorders can be attribute to monogenic defects. Consecutive hypertension can be decreased by specific treatment.

Key-words: adrenocortical hypertension, childhood hypertension, primary hyperaldosteronism, monogenic inheritance

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2001; 6 (1):25–29.

BEVEZETÉS A mellékvesekéreg hormonjaival kapcsolatba hozható hipertensio kialakulásának kezdeti fázisában döntő szerepet játszik a só- (NaCl) és vízretentio. Az aldosteron (és/vagy egyéb mineralokortikoidok, pl. a természetes DOC, illetve a szintetikus 9α -fluorohydrocortison), továbbá a kortizol (és/vagy egyéb természetes vagy mesterséges glükokortikoidok) extracellularis hypervolaemiára vezetnek. Az ennek részeként létrejövő intravasalis volumennövekedés az arteriás vérnyomás emelkedése irányában hat. Ez viszont kompenzáló natriuresis okoz, így a hypervolaemia mérsékelt marad, oedema nem alakul ki. Ehhez társul a vascularis rezisztencia emelkedése, ami az arteriás vérnyomást magas szinten tartja.

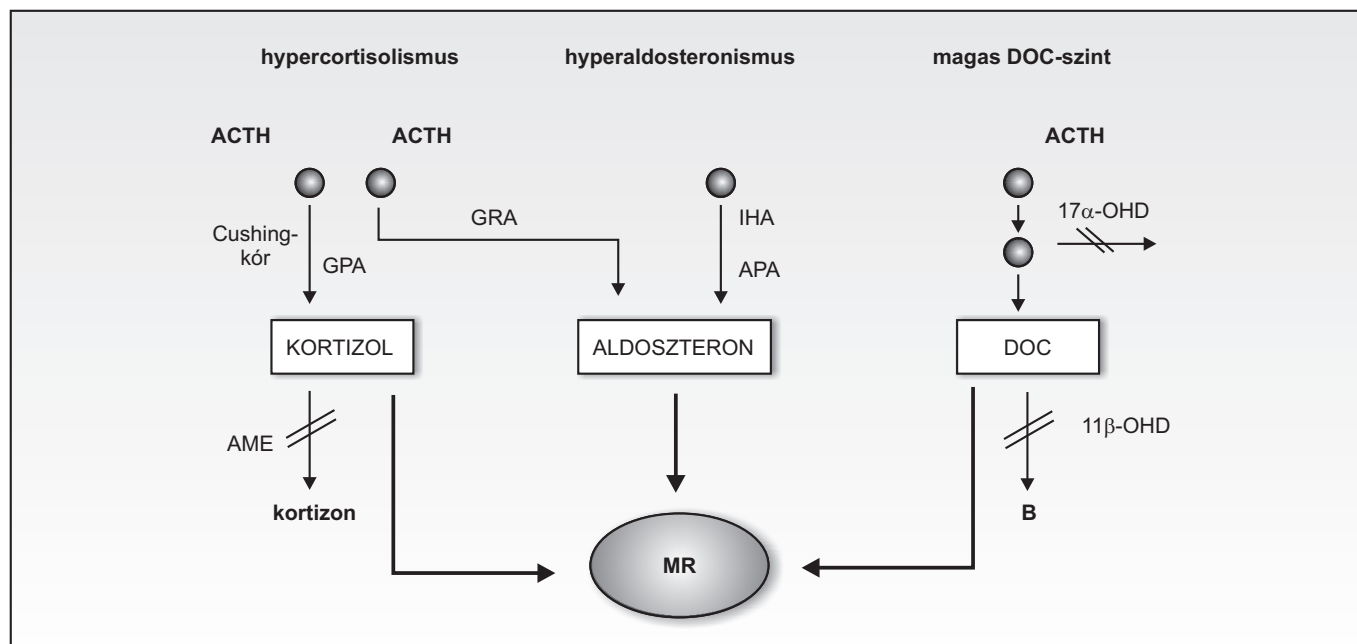
A fokozott mineralokortikoid-hatás a hipertensio mellett hypokalaemiára és alacsony reninaktivitásra vezet. A hypo-

kalaemiára visszavezethető klinikai tünetek (pl. izomgyengeség) mellett a további prezentációs tünetek attól függenek, hogy mi a specifikus oka az adrenocorticalis zavarnak (pl. kóros virilisatio 11β -hidroxiláz-defectusban, illetve elégtelen virilisatio 17α -hidroxiláz-defectusban).

Az adrenocorticalis eredetű, a gyermekkorban hipertenzióra vezető betegségek három csoportra oszthatók (1. ábra):

- fokozott DOC-termeléssel,
- hyperaldosteronizmussal és
- hypercortisolizmussal kapcsolatos hipertenziók.

Ezek egy részéről kiderült, hogy monogénes öröklődésűek (8, 15).



1. ábra. A renalis corticalis gyűjtőcsatornasejtben lévő mineralokortikoid-receptor (MR) aktiválására vezető adrenocorticalis betegségek áttekintő bemutatása (további rövidítések jelentését lásd a szövegben)

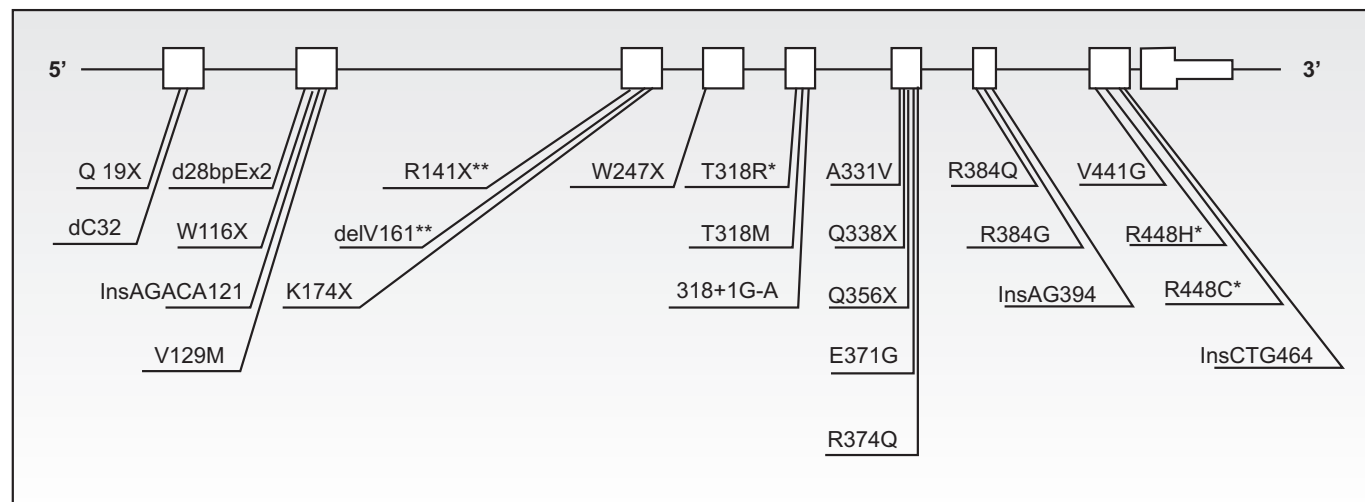
FOKOZOTT DOC-HATÁS

11β-hidroxiláz-defectus (11β-OHD). Hormonálisan jellemzője a csökkent glukokortikoid-képzés mellett a fokozott androgén- és mineralokortikoid-elválasztás.

A 11β-hidroxiláz enzim (P450c11β) génje (CYP11B1) kilenc exonból áll és a 8q22 régióban helyezkedik el. Mutációi (deléciók, insertiók és pontmutációk, 2. ábra) az enzimaktivitás csökkenését okozzák, ami DOC fokozott secretiójára és a kortizol prekursorokból képződő androsztendion túlermelésére vezet (3).

A betegekben kóros virilisatio és hypertensio alakul ki. A prezentációs tünetek ennek megfelelően átmeneti külső nemi szervek (genetikailag lányokban), pubarche praecox macrogenitosomiával (fiúkban). A vérnyomás-emelkedés általában csak 6 éves kor körül észlelhető és típusos esetben hypokalaemiával jár. 11β-OHD-ra jellemző a magas serum-11-dezoxikortizol-szint, valamint metabolitjainak (pl. THS) fokozott ürülése a vizeletben (9, 16, 17).

Kezelés nélkül progresszív kóros virilisatio, a növekedés felgyorsulása, majd korai leállása alacsony végső testmagassággal, továbbá infertilitás jellemzi. Glukokortikoid-pótló ke-



2. ábra. A CYP11B1 génnek 11β-hidroxiláz-defectusra vezető mutációi

zeléssel visszaszorítható a DOC-termelés, így normalizálódik a vérnyomás és a szérumkálium-szint, továbbá szupprimálható az adrenalis androgén túlprodukciónak, és ennek révén a kóros virilisatio leállítható. (Antihypertensív és káliumpótló kezelés általában nem szükséges!) A kezelés monitorizálása auxológiai, vérnyomás, szérum-K- és szteroidmérésekkel végzendő.

17 α -hidroxiláz-defectus (17 α -OHD). Jellemzői a csökkent kortizolképzés mellett a fokozott mineralokortikoid termelés, és a csökkent nemi hormon elválasztás.

A 17 α -hidroxiláz/17,20-liáz enzim (P450c17) génje (CYP17) a 10. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (10q24-25), és 8 exonja van. Mutációi (kis deletiók, duplikációk, pontmutációk, 3. ábra), csökkent enzimaktivitáson keresztül fokozott DOC- és kortikoszteron-termelésre, valamint elégtelen adrenalis és gonadalis androgén- és ösztrogén-elválasztásra vezetnek (18).

Klasszikus súlyos változata (komplett kombinált 17 α -OHD/17,20-liáz defectus) női genitális fenotípussal jár genetikailag fiúkban is. Részleges enzimdefectus (izolált 17,20-liáz-defectus) fiúkban átmeneti külső nemi szervekre vezet (1). Gyermekkorban fokozatosan hypertensio és hypokalaemia alakul ki. Serdülési jelek nem észlelhetők egyik nemből sem. A serumban és a vizeletben is emelkedett a 17-dezoxi-szteroidok mennyisége (DOC és B, illetve THDOC és THB; *Súlyom* és mtsai 1997).

Női külső nemi szervek esetén genetikailag fiúknál is a leányként való felnevelés javasolt (orchidectomia!). Glukokortikoid-pótló kezeléssel az emelkedett vérnyomás és az alacsony serum-K-szint normalizálható. Tizenkét éves kor felett nemihormon-pótlást igényelnek (5).

DOC-ot termelő tumorok. Az adrenocorticalis tumorok a kortizol, illetve az androgének mellett DOC-ot is termelhetnek feleslegben, ami magyarázza ezen betegek hypertensióját.

FOKOZOTT ALDOSZTERONHATÁS

Primer hyperaldosteronismus. A primer aldosteronismus szindróma (Conn-szindróma) jellemzői a hypertensio túlzott aldoszterontermeléssel, káliumvesztés és a renin–angiotenzin rendszer suppressiója (4).

Alcsoportjai:

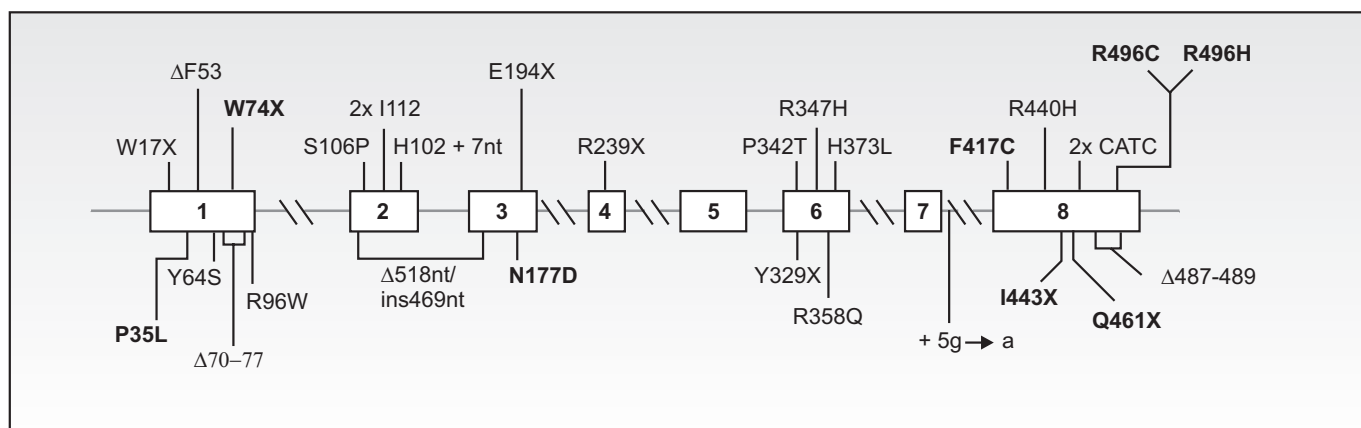
1. Aldoszteront termelő adrenocorticalis adenoma (APA).
2. Sporadikusan előforduló bilaterális adrenocorticalis hyperplasia (idiopathiás hyperaldosteronismus, IHA).
3. Familiaris (autosomalis dominans öröklődésmódú) hyperaldosteronismus két típusal.

Az első típusba tartozik a glukokortikoiddal orvosolható (remediable) aldosteronismus (GRA, más néven dexamethasonnal szupprimálható hyperaldosteronismus). A második típusban a hypertensio dexamethasonnal nem szupprimálható (14).

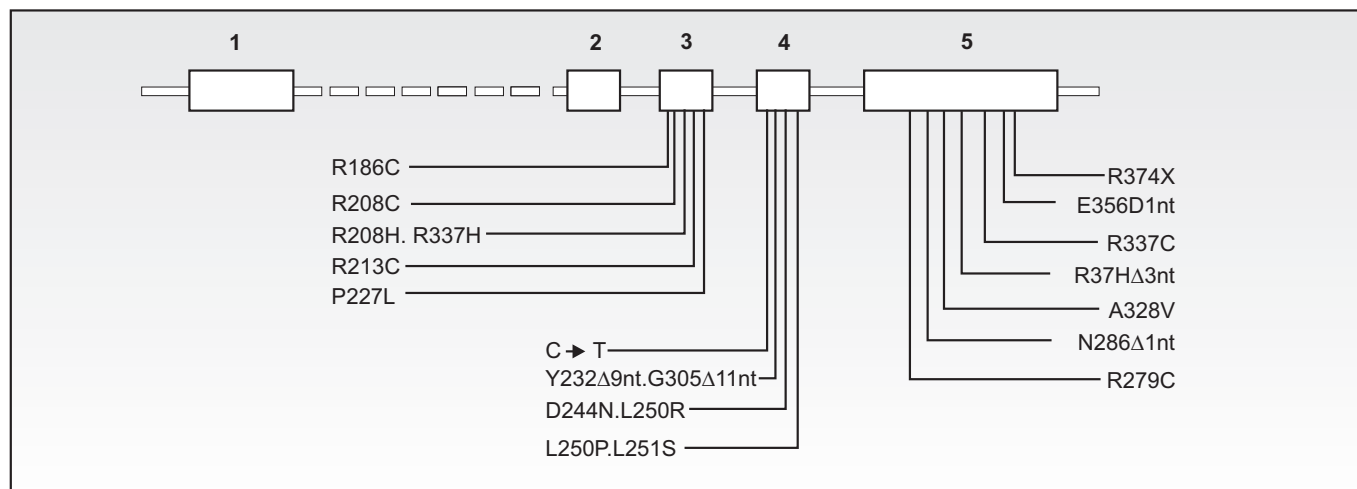
Az aldoszteron-szintáz enzim (P450c11AS) génje (CYP11B2) a 8. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (8q22), közel a szteroid-11 β -hidroxiláz génjéhez (CYP11B1), és azzal jelentős fokú homológiát mutat. Ha hibás genetikai rekombináció során a CYP11B2 gén regulátor szakaszára átkerül a CYP11B1 gén ACTH szabályozás alatt álló része, akkor ún. GRA chiméra gén jön létre (6). Ilyen betegekben az aldoszterontermelés függetlenné válik a szervezet nátrium-készletétől és a renin–angiotenzin rendszertől, a stimuláló ágens az ACTH lesz, ami viszont visszaszorítható glukokortikoid adásával (GRA).

A CYP11B2 génnek vannak olyan mutációi, amelyek csökkentik az aldoszteron-szintáz aktivitását (izolált hypoaldosteronismus), de lehetnek olyanok is, amelyek fokozzák azt. Ezzel magyarázzák az IHA kialakulását (2, 13).

A primer hyperaldosteronismus rendkívül ritka gyermekkorban. A vérnyomás-emelkedés típusos jel, de enyhe esetben a serumkáliumszint még a referenciatartományon belül lehet. A primer hyperaldosteronismus laboratóriumi diagnózis. Jellemző paramétere a serumaldoszteron-szint (ng/dl) és a



3. ábra. A CYP17 génnek 17 α -hidroxiláz/17,20-liáz defectusra vezető mutációi (az izoláltan csak 17,20-liáz defectust okozó mutációk vastagon szedve)



4. ábra. A 11 β -HSD2 génnek látszólagos mineralokortikoid-túlsúlyra vezető mutációi

plasmarenin-aktivitás (ng/ml·h) hányadosa, ami ilyenkor 25 felett van. A differenciáldiagnosztikában figyelembe veendő állapotok: szekunder hyperaldosteronismus, DOC-túltermelés, fokozott kortizolhatás, gyógyszerek.

A primer aldosteronismus alcsoportjainak elkülönítését, az elváltozás lokalizálását segítik a modern radiológiai módszerek (UH, CT), kivételesen szelektív vénás vér gyűjtése.

Az egyoldali mellékvesetumor (APA) sebészi beavatkozással gyógyítható. A perioperatív ellátás különös figyelmet, hozzáértést igényel (19). Az idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) komplex gyógyszeres kezelést igényel. Glukokortikoiddal gyógyítható hyperaldosteronismus (GRA) kis adagú dexamethasonnal (0,125–0,25 mg/nap) egyensúlyban tartható (12).

FOKOZOTT KORTIZOLHATÁS Szisztémás hypercortisolismus – legyen az ACTH-dependens vagy ACTH-tól független – a kortizol mineralokortikoidszerű aktivitása miatt emeli a vérnyomást. Ezen betegségek (Cushing-kór, kortizolt – glukokortikoidot – produkáló adenoma, GPA, illetve carcinoma) nem tartoznak a monogénesen öröklődő hypertóniák csoportjába.

Ismeretessé vált azonban egy olyan örökletes betegség, amelyben a kortizol lokális, a vesére korlátozó felhalmozódása hypertóniára vezet.

Látszólagos mineralokortikoid-túlsúly (apparent mineralocorticoid excess, AME). A betegség patomechanizmusának lényege a következő. Fiziológias vér-kortizolszint ellenére magas lokális kortizolkoncentráció jön létre a vesetubulussejtekben, ami a mineralokortikoid-receptornak a nátriumháztartás állapotától független, feleslegesen túlzott aktiválására vezet. A hyperaldosteronismusra jellegzetes állapot (hypertensio stb.) tehát alacsony aldoszteronszint mellett alakul ki.

AME-ban a 11 β -HSD2 gén mutációja vezet a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (2. típusú) enzim aktivitásának csökkenésére, aminek következtében elégtelenné válik a kortizolnak kortizonná való inaktiválása (7, 11). A betegség

autoszomális recesszív öröklést mutat. A 11 β -HSD2 gén 6,2 kb hosszúságú, 5 exonja van és a 16q22 régióban helyezkedik el. A 11 β -HSD2 cDNS 1873 bp hosszúságú, és egy 405 aminosavból álló fehérjét kódol (10). A génnek AME-re vezető mutációit a 4. ábra mutatja.

A betegség rendszerint súlyos hypertóniával jár, ami már gyermekkorban fatális cerebrovascularis szövődményt okozhat. A hypokalaemia általában súlyos mértékű. A betegek egy részénél enyhe intrauterin növekedésretardációt, lassú postnatalis súlygyarapodást és alacsony növést figyeltek meg. Jellegzetes vizeletszteroid-profillal jár: a kortizolmetabolitoknak (THF és a-THF) a kortizonmetabolithoz (THE) való aránya magas (11).

A betegek speciális kezelést és gondozást igényelnek, ami nélkül a prognózis kifejezetten rossz. Tartós dexamethason-, diureticum-, illetve az aldoszteronantagonista spironolacton kezeléstől várható eredmény.

Befejezésül megállapítható, hogy a csecsemő- és gyermekkorban észlelt hypertonia ritkán monogénes öröklődésű és ritkán endocrin eredetű. Különös jelentőségük mégis azért van, mivel azonosításuk esetén általában könnyen gyógyíthatók, de legalábbis célzott kezeléssel a kórosan magas vérnyomás tartósan normalizálható.

IRODALOM

1. Biason-Lauber A, Kempken B, Werder E, et al. 17 α -hydroxylase / 17,20-hydroxylase deficiency as a model to study enzymatic activity regulation: role of phosphorylation. J Clin Endocrinol.Metab 2000; 85:1226-1231.
2. Fardella C.E, Rodriguez H, Montero J, et al. Genetic variation in P45011AS in Chilean patients with low renin hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:4347-4351.
3. Geley S, Kapelari K, Johrer K, et al. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81, 2896-2901.
4. Gittler R., Fajans SS. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3438-3441.

5. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17α -hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1994; 23:341-357.
6. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355:262-265.
7. Náráy-Fejes-Tóth A, Watlington CO, Fejes-Tóth G. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the renal target cells of aldosterone. *Endocrinology* 1991; 129:17-21.
8. Rác K. Molekuláris genetika és hypertonia. *Forum Medicorum* 1998. április, 3-4.
9. Sólyom J, Rác K, Péter F, et al. Clinical hormonal and molecular genetic characterization of Hungarian patients with 11β -hydroxylase deficiency. *J Endocrine Genetics* 2001; 2:37-44.
10. Stewart P.M. The cortisol-cortisone shuttle: physiological and clinical implications. *Topical Endocrinology* 1999; 13:2-5.
11. Stewart PM, Corrie JET, Shackleton CHL, Edwards CRW. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess: a defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Invest* 1998; 82:340-349.
12. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, et al. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3313-3318.
13. Takeda Y, Furukawa K, Inaba S, et al. Genetic analysis of aldosterone synthase in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1633-1637.
14. Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, et al. Familial hyperaldosteronism type II: description of large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3214-3218.
15. White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996; 28:927-936.
16. White PC, Speiser PW. Steroid 11β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol. Metab Clin North Amer* 1994; 23:325-339.
17. Wudy SA, Homoki J, Wachter UA, Teller WM. Diagnostik des adrenogenitalen Syndroms vom Typ des 11β -Hydroxylase-Mangels mit der gaschromatographisch-massenspektrometrischen Harnsteroidprofilanalyse. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122:3-11.
18. Yanase T. 17α -hydroxylase/17,20-lyase defect. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:153-157.
19. Young WF, Hogan MJ. Renin-independent hypermineralocorticoidism. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5:97-106.

Integrált megközelítés hatása a hypertonia-terápia sikerére – a „tartsa jó karban” program eredményei

Effect of integrated approach on success of hypertension treatment: results of the „Manage it well” (MIW) program

Szirmai László Attila¹, Arnold Csaba², Farsang Csaba³

Országos Sportegészségügyi Intézet¹, Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék², Fővárosi Szt. Imre Kórház³, Budapest

Levelezési cím:

Szirmai László Attila

Országos Sportegészségügyi Intézet

Budapest, 1126 Alkotás u. 62.

ÖSSZEFOGLALÁS *Háttér.* A vérnyomás kontrollja világszerte, így hazánkban is elmarad a kívánatostól. A betegek rossz compliance-e ebben fontos szerepet játszik. Ennek javításával feltételezések szerint különösen nagymértékű növekedés érhető el a hypertoniás kontroll arányszámokban. Bár a compliance javításának módszerei ismertek, és ajánlásokban (AHA) összefoglalásra is kerültek, ma még nem alkalmazzuk őket a mindennapi gyakorlatban. Ennek oka lehet, hogy ezidáig nem történt olyan nagy betegszámú prospektív vizsgálat, ahol ennek a megközelítésnek a vérnyomáskontrollra gyakorolt pontos hasznát meghatározták volna.

Célkitűzés. Ezért a „Tartsa jó karban” program során, nagy betegszámon kívántuk meghatározni, milyen mértékben képes javítani a hypertoniakezelés sikerén az ajánlásokban megjelenő integrált intervenciós csomag.

Módszer: A programba összesen 6941 hypertoniás beteg lépett be 348 háziorvos és 156 egyéb szakorvos bevonásával 1999. január–március között. A követési idő hat hónap volt. A terápia sikerének javítása érdekében egy olyan intervenciós csomagot alkalmaztunk, amelynek elemei megjelennek az ajánlásokban, ugyanakkor a mindennapi gyakorlatban is megvalósíthatók. Ezen csomag lényege a betegek (és a kezelés többi szereplői) compliance-ének javítása volt a betegek informálása és oktatása, az orvosok továbbképzése, a szoros követés, a rendszeres otthoni önvérnyomméréses periódusok révén. A program bázis-terápiája, vagy ACE-gátló trandolapril, vagy a kalcium-antagonista verapamil SR volt, attól függően, melyik volt a beteg számára kedvezőbb a kezelőorvos szerint. Hasonlóan az orvos szabadon változtatható a dózison, és a ki-
elegendő vérnyomáskontroll érdekében egyéb gyógyszer-

SUMMARY *Context.* Blood pressure (BP) control around the world, including Hungary, is poor. Patient non-compliance significantly contributes to this, thus it is suggested that particularly large improvement in hypertension control rates could be achieved through this aspect of therapy. Although measures to improve compliance are known and published in AHA recommendations, they are not in routine use. This might be due to the fact that no large-scale clinical trial has been performed to assess the exact impact of such interventions on hypertension control.

Objective. To determine to what extent could the recommendation-based integrated approach, applied in the „Manage it well!” (MIW) program, improve the control of hypertension.

Design, Setting, and Participants. Prospective open cohort study. In 348 primary and in 156 secondary care units 6941 hypertensive patients entered the program between January–March, 1999, and followed for at least six months.

Interventions. Integrated intervention package based on recommendations and applicable for the everyday practice was introduced to improve awareness and treatment adherence of the patients. The package included education of patients and physicians, tight follow-up with frequent office visits and regular home BP measurement periods. Treatment was either trandolapril-based or verapamil SR-based (chosen according to the patients’ condition) with dose-titration, and added-on therapy if necessary, according to the physicians’ decision.

Main Outcome Measure: Change of BP control rates after six months follow up. Secondary endpoints: BP

ket is adhatott. Az elsődleges végpont a vérnyomáskontroll javulása, a másodlagos végpontok a vérnyomáscsökkenés mértéke, a rendelői és otthoni értékek különbségei voltak.

Eredmények. A program végén 5468 beteg adatai kerültek kiértékelésre, 72%-uk ismert hypertoniás, 26%-uk újonnan diagnosztizált volt (2% n.a.). A program kezdetén csupán a kezelt betegek 2,9%-a volt jól kontrollált (140/90 Hgmm), ami a program során 14,2-szeresére, 40,9%-re nőtt ($p < 0,001$). A diastolés kontroll magasabb volt, mint a systolés a program elején és végén is (13,8% vs. 3,8%, illetve 75,8% vs. 44,9%). A rendelői vérnyomásértékek folyamatosan és szignifikánsan csökkentek ($p < 0,001$) a követés során ($168 \pm 19/97 \pm 11$ vs. $139 \pm 13/83 \pm 7$ Hgmm). A két bázisterápia (trandolapril vs. verapamil SR) vérnyomáscsökkentő hatékonysága között nem volt különbség. A rendelői vérnyomásértékek a program kezdetén szignifikánsan magasabbak voltak, mint az otthoni önvérnyomásmérések értékei ($168 \pm 19/97 \pm 11$ vs. $151 \pm 17/89 \pm 10$ Hgmm, $p < 0,001$), de ez a különbség a hat hónapos követés során eltűnt ($139 \pm 13/837$ vs. $140 \pm 13/84 \pm 7$ Hgmm).

Következtetés. A „Tartsa jó karban” programban alkalmazott integrált, betegközpontú compliance-javító intervenció csomag megvalósítható a gyakorlatban, és jelentős mértékben emeli a terápia sikerét.

Kulcsszavak: hypertonia, compliance, otthoni vérnyomásmérés, vérnyomáscsökkenés, vérnyomáskontroll, responder

reduction, change of differences between office and home BP values.

Results: Data of 5468 patients were evaluated, 72% known hypertensives, 26% freshly diagnosed (2% n.a.). At baseline only 2.9% of the treated patients were well controlled (140/90 Hgmm), but during the MIW program this increased by 14.2 fold to 40.9% ($p < 0,001$). Diastolic control was higher than systolic both at the start and at the end of the program (13.8% vs. 3.8%, and 75.8% vs. 44.9%). Absolute reduction of office BP was also significant ($p < 0,001$) and continuous over the follow-up ($168 \pm 19/97 \pm 11$ vs. $139 \pm 13/83 \pm 7$ Hgmm, at baseline and at six month, respectively). No differences were found in BP control between the trandolapril-based vs. verapamil SR-based regimen. Office BP was higher than home BP at baseline ($168 \pm 19/97 \pm 11$ vs. $151 \pm 17/89 \pm 10$ Hgmm, $p < 0.001$), but this difference disappeared at six month ($139 \pm 13/837$ vs. $140 \pm 13/84 \pm 7$ Hgmm, respectively).

Conclusion: The integrated, patient-focused approach used in the „Manage it well!” program can be done in the daily practice and significantly increases the success of therapy.

Key-words: hypertension, compliance, home blood pressure measurement, blood pressure control, responder

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2001; 6 (1):41–49.

BEVEZETÉS A cardiovascularis betegségek világszerte vezető halálokat képviselnek, hazánkban az összes halálozás 53%-áért felelősek, míg a felnőtt lakosság 25%-a hypertoniás (1). A vérnyomás és a cardiovascularis események közötti szoros összefüggés már régóta ismert (2), mint ahogy az antihypertensív gyógyszeres terápia prognosztikus haszna is (2-4). Az agresszív vérnyomáscsökkenés haszna az utóbbi időben igazolódott: a nagyobb csökkenés nagyobb haszonnal jár (5).

Mindezen meggyőző adatok ellenére a hypertonia kontrollja legtöbbször elégtelen – csak a betegek kis része éri el a célvérnyomást a napi klinikai gyakorlatban (6-9). A kontroll arányszámok még a fejlett országokban is csak 6–27% között vannak (7, 8), ez alól hazánk sem kivétel (1). Az utóbbi időben igazolódott, hogy a systolés vérnyomás kontrollja még kevésbé kielégítő, mint a diastolésé annak ellenére, hogy előbbi bizonyítottan szorosabban korrelál a cardiovascularis rizikóval (9-12). Bár randomizált, prospektív vizsgálatokban az előbbieknél magasabb kontrollszámokat látunk, ezekről ismert, hogy nem reprezentálják a mindennapi klinikai gyakorlatot (5, 12-15).

A nemzetközi adatokkal összhangban, a Magyar Hypertonia Társaság Világbanki Projektjének („Effective Control of Hypertension”) adatai szerint Budapesten a kezelt hypertoniás betegek mindössze 25,5%-a rendelkezett 140/90 Hgmm vér-

nyomással. Ezt a kezelőorvosok intenzív továbbképzésével 34,5%-ra lehetett emelni (1).

Egyre elfogadottabb, hogy a megfelelő magasvérnyomáskontroll legfontosabb hátráltatója a rossz beteg-compliance (13, 14, 16-19). További gátló faktorok az elégtelen diagnózis és a nem farmakológiai intervenciók korlátozott eredményei az elégtelen életmód-változtatás miatt. Már régóta ismert, hogy az ún. „non-responderok” legalább 50%-a „non-compliant” (20).

A rossz compliance-nek számos oka van: demográfiai okok és terápiafüggő faktorok (kezelés bonyolultsága, időtartama, ára, mellékhatásai és a napi gyógyszerek száma). A beteggel összefüggő okok (motiváció hiánya, a betegség következményeinek meg nem értése) és az orvos-beteg viszony (vizitek száma és minősége) szintén fontosak (18, 21).

A terápiai compliance kiemelkedő szerepét a hypertonia terápia sikerében felismerve, az AHA Munkacsoportja 1997-ben publikálta az ezzel kapcsolatos ajánlását (19), más szerzőkkel egyetemben (22-25). A legfontosabb sikertényezők közé a betegek informálása és oktatása, motivációs szintjük emelése, az otthoni vérnyomásmérések, az orvosok továbbképzése, az orvos-beteg kapcsolat javítása (emlékeztetés, pozitív megerősítés, compliance ellenőrzése), valamint a napi egyszeri terápia (19, 22-26).

Korábban már igazolták kis betegszámú tanulmányokban, hogy a komplex betegközpontú stratégia javítja a compliance-t, a vérnyomáskontrollt (27) és a prognózist (28). Ugyanakkor nem történt nagy betegszámú klinikai vizsgálat ennek a tételnek az igazolására. Ezenkívül a fenti megközelítés elemeit ma még nem alkalmazzák a napi gyakorlatban annak ellenére, hogy a klinikai hasznuk igazoltnak tekinthető.

Mindezt a jelen vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsa, milyen mértékben képes a hypertóniás kontroll arányokat emelni egy a jelenleg hatályos ajánlások (JNC-VI, 1999 WHO/ISH6) (7) szerint összeállított integrált compliance-javító program. Ennek érdekében kezdeményeztük a „Tartsa jó karban” (TJK) programot, amelynek elsődleges végpontja a normalizált vérnyomású betegek aránya volt, a másodlagos végpontok pedig a vérnyomáscsökkenés mértéke és a rendelői és otthoni vérnyomásértékek közötti különbségek változása voltak a hat hónapos követés során.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK A TJK programot a Knoll Hungária (ma Abbott Laboratories Magyarország) kezdeményezte és szponzorálta a Magyar Hypertonia Társaság és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszéke támogatásával. A TJK program 1999. január 10-én indult, a részt vevő központok bevonása január 31-én fejeződött be. A betegbevonás január 31. és április 30 között történt, az adatbázist október 31-én zártuk le; így minden beteget legalább hat hónapig követtünk.

BETEGEK A TJK program kezdetén 6941 ismert és újonnan felismert hypertóniás beteg kapta meg az indulócsomagot 348 családorvos és 156 egyéb szakorvos segítségével. A részt vevő centrumok (n=504) random kiválasztással és egyenletesen oszlottak meg az ország területén. A részvétel önkéntes volt mind az orvosok, mind a betegek részéről, külön díjazást nem kaptak, csak információs anyagokat, valamint otthoni vérnyomásmérő eszközöket, amelyeket a betegek a program során használtak (lásd alább).

A betegbevonási kritériumok a következők voltak:

- ismert (kezelt vagy kezeletlen) vagy újonnan diagnosztizált hypertonia (JNC-VI, WHO);
- a program előírásainak követése;
- az otthoni vérnyomásmérések elvégzése;
- az előírt viziteken való megjelenés, és a vérnyomásmérők határidőre való visszahozása;
- az oktatási anyagok megértése és követése.

Más, előre meghatározott kritérium nem volt, a mindennapi klinikai gyakorlatot a lehető legjobban reprezentáló helyzet érdekében minden részt vevő orvosnak az adott időpont után rendelőben jelentkező első 20 egymás után következő betegét, akik megfeleltek a fenti bevonási feltételeknek, be kellett vonnia a programba. Ennek révén releváns információt nyertünk a rendelőbe betérő betegek kezdeti vérnyomáskontrolljáról is.

Betegeket akkor zártunk ki a programból, ha:

- a fenti kritériumok legalább egyikének nem feleltek meg ;
- nem volt szükség terápiás vagy életmódbeli változtatásra;
- a beteg nem kívánt a programban részt venni.

AZ INTERVENCIÓS CSOMAG ELEMEI Az integrált megközelítés jelen tanulmányban azt jelenti, hogy az összes, alábbiakban részletezett és a napi gyakorlatban is megvalósítható intervenciós elem egyidejűleg került alkalmazásra. Ezek a következők voltak:

- betegtájékoztató és oktatási anyagok;
- kezelőorvosok rendszeres, szervezett továbbképzése;
- rendszeres, gyakori rendelői vizitek;
- rendszeres otthoni önvérnyomásmérési időszakok;
- életmód-változtatás kezdeményezése;
- napi egyszeri gyógyszeres terápia.

A betegtájékoztató és oktatási anyagok a következőket tartalmazták:

- testtömegindex- (BMI) korong és testsúlytáblázat;
- étrendi tanácsok a testsúlycsökkentés és a hypertóniás rizikó csökkentése érdekében;
- stressz-teszt táblázat és stresszkezelési tanácsok;
- az emelkedett vérnyomás következményeinek összefoglalása;
- az életmódváltoztatás elemei és jelentősége (dohányzás abbahagyása, alkoholfogyasztás csökkentése, étrend javítása, testmozgás növelése).

A kezelőorvosok a következőket kapták:

- a helyes vérnyomásmérés szabályait ismertető füzet, valamint a karkörfogát, illetve mandzsettaméret szerinti korrekciós táblázat,
- újabb hypertóniakezelési ajánlások (1999 WHO/ISH, JNC-VI, MHT),
- szakmai továbbképző rendezvénysorozat „Mit tegyünk azért, hogy betegünk valóban jó karban legyen?” címmel, amely három, egymásra épülő előadásból állt:
 1. Új trendek a hypertonia kezelésében az új ajánlások alapján.
 2. Célszervvédelem eszközei hypertóniás betegeknél.
 3. Kombinációs terápia lehetőségei hypertóniás betegek kezelésében

A hat hónapos követés során négy rendelői vizitet iktattunk be. A kezdeti vizit során a beteg anamnézise, jelenlegi gyógyszerelése, társult betegségei is rögzítésre kerültek. Minden rendelői vizit során, délelőtt 9–11 között vérnyomásmérés történt öt perc nyugalom után, három alkalommal, két-két perces szünetekkel. Az utolsó két mérés átlaga került a betegkövetési lapra. A vitális paraméterek, valamint az esetleges mellékhatások minden vizit során rögzítésre kerültek.

A vizit végén a betegek egy-egy hétre validált félautomata otthoni vérnyomásmérő készülékeket (Omron M1) kaptak vérnyomásnaplóval és a helyes vérnyomásmérést segítő füzetrel együtt. A betegek az egy hét során naponta 2–6 alkalommal mérték vérnyomásukat, az értékeket analóg módon vérnyomásnaplóba rögzítették (értékek táblázatba bepontoszva).

A TJK program során a betegek kétféle bázisterápiás csoportba lettek osztva: az ACE-gátló trandolaprilra (Gopten 2 mg) vagy a kalciumantagonista verapamil SR-re (Isoptin SR,

240 mg) alapuló terápiás ágra a betegek aktuális klinikai állapota és a kezelőorvos döntése alapján. A két bázisterápia összehasonlítása nem volt a TJK célkitűzése. Egyéb antihypertensiv terápia a beteg állapota és a kezelőorvos döntése alapján került alkalmazásra.

A TJK egyik célja volt annak megállapítása, hogy a betegek hány százaléka képes részt venni és befejezni egy ilyen szoros intervencióval és követéssel járó programot, ezért a kiesési arányt is meghatároztuk és elemeztük.

STATISZTIKAI ANALÍZIS A mért értékeket átlagukkal, standard deviációjukkal (SD), a minimum és maximum értékekkel jellemeztük. Az otthoni és rendelői vérnyomáscsökkenést a kiinduló értéket alapul vevő kovariáns modellel jellemeztük, a modell egyéb elemei a nem és a beteg kiindulási állapota (ismert vs. újonnan felismert hypertonia) voltak.

A statisztikai hipotézis az volt, hogy az integrált megközelítés emeli a jól kontrollált betegek arányát. A változást akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a „p” érték 0,05-nél kisebb volt. A számítógépes elemzéshez SAS 6.12 programot használtunk. Az adatokat átlag \pm SD-ként tüntettük fel.

EREDMÉNYEK

A BETEGEK JELLEMZŐI A három hónapos bevonási időszakban 6941 beteg csatlakozott a programhoz, azonban a végső határidőig ezek közül 1473 beteg adatlapjai nem érkeztek vissza a kiértékelő központba részben mert elvesztek, részben határidőn túl érkeztek meg. Ezért összesen $n=5468$ beteg adatai kerültek statisztikai kiértékelésre.

A követés során a betegek 93,9%-a ($n=5137$) tért vissza az első kontrollra egy hónap után, 87,9% ($n=4804$) a három hó-

napos kontrollra és 81,5% ($n=4457$) a hat hónapos záró vizitre. A program lefolyását mutatja az 1. ábra.

A betegek 43,2%-a férfi, 56,8% nő volt, az átlagéletkoruk $56,3 \pm 12,4$ év (férfi: $54,6 \pm 12,5$, nő: $57,7 \pm 12,1$). Az átlagos testtömegindex $28,3 \pm 4,7$ kg/m^2 volt (férfi: $28,4 \pm 4,2$ kg/m^2 , nő: $28,3 \pm 5,0$ kg/m^2).

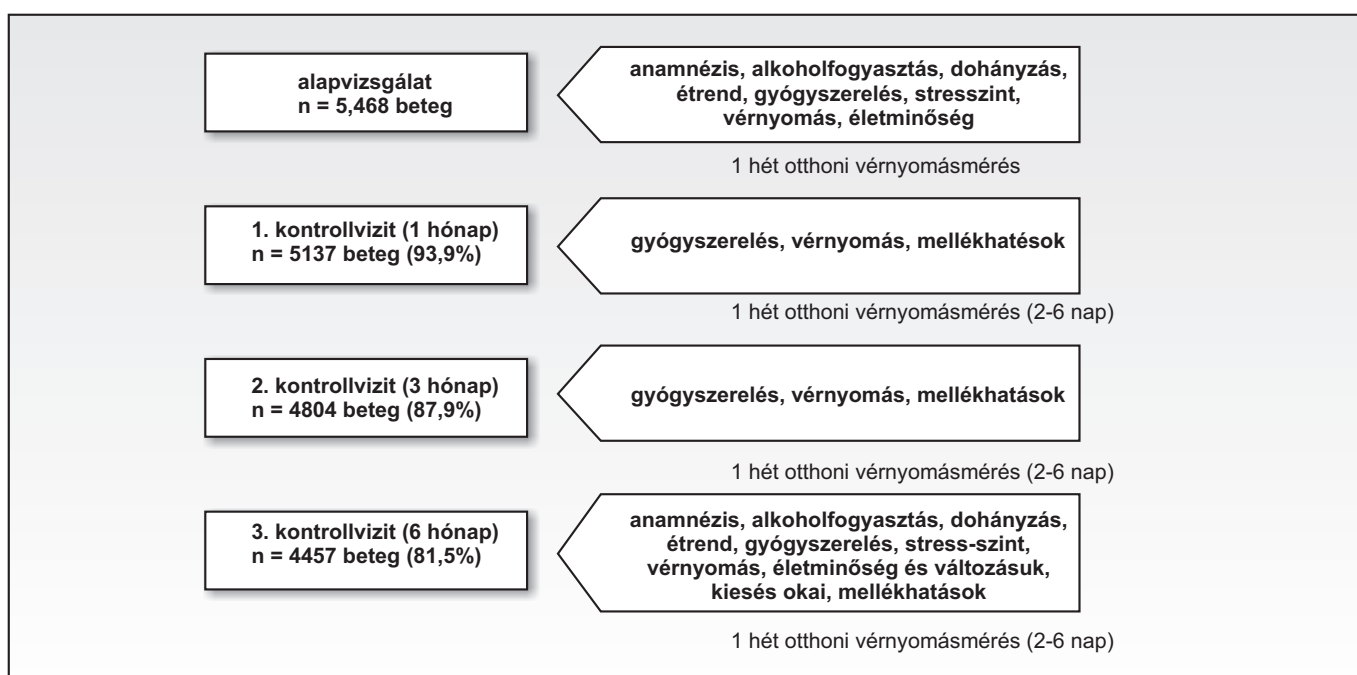
Összesen 3914 beteg (71,6%) volt már ismert hypertoniás, míg 1445 beteget (26,4%) a program során újonnan diagnosztizáltak a kezelőorvosok (2% n.a.). Az ismert hypertoniások átlagéletkora magasabb ($58,1 \pm 11,5$ év vs. $50,9 \pm 11,4$ év), a férfiak relatív aránya alacsonyabb volt (0,703 vs. 0,931), mint az újonnan felismert betegeké.

A leggyakrabban használt antihypertensiv gyógyszerek a program kezdetén az ACE-gátlók (58%) és a kalcium antagonisták (39%) voltak. Csupán a betegek 12%-át kezelték béta-blokkolókkal, és csak 10,5%-át egyéb szerekkel (diureticumokkal és központi idegrendszeri antihypertensivumokkal). A programot megelőző kezelést 68%-ban családorvosok, 22%-ban egyéb szakorvosok (belgyógyászok, cardiologusok, nephrologusok) végezték (10% n.a.).

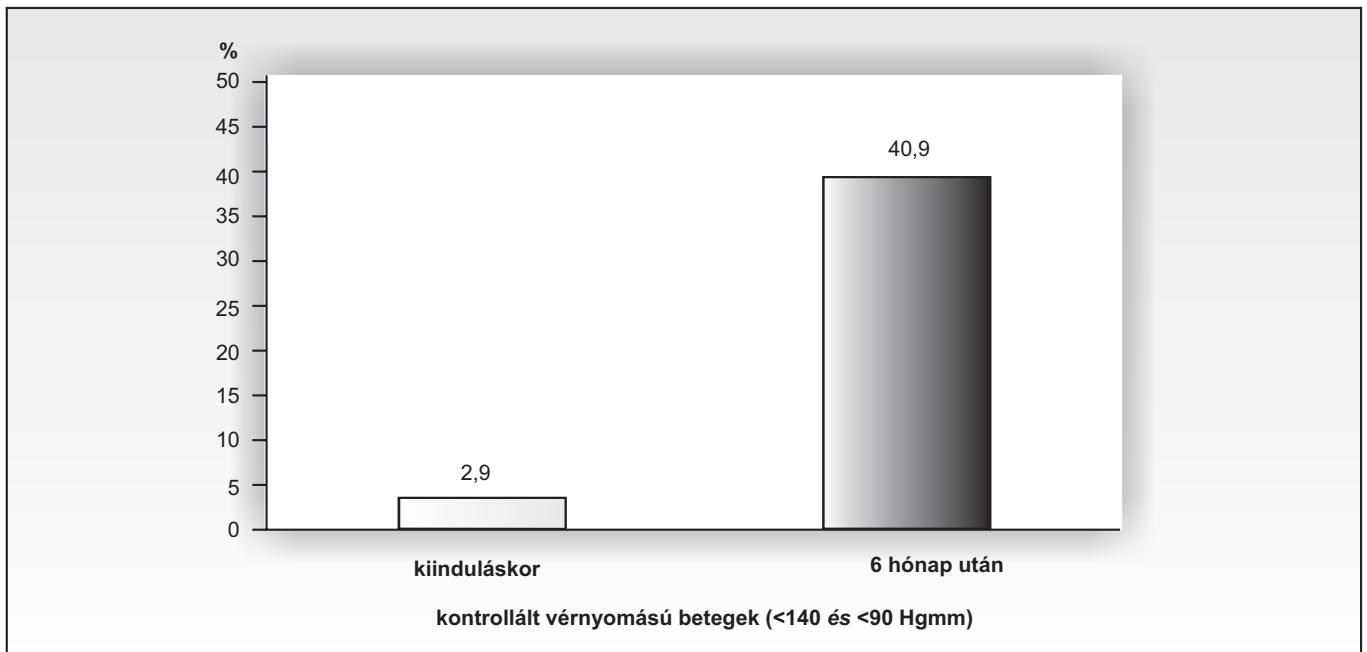
A betegek anamnézisében leggyakrabban coronariabetegség (25%), korábbi myocardialis infarctus (4%) és diabetes mellitus (17%) szerepelt.

Végül a TJK program során a bázisterápia 2873 beteg (53%) esetében volt ACE-inhibitor trandolapril, míg 2408 esetben (44%) kalciumantagonista verapamil SR (187 páciens, 3% n.a.). A hat hónapos követés végén a betegek 42%-a volt monoterápián, 58% kapott valamilyen antihypertensiv kombinációt.

A HYPERTONIAKONTROLL-ARÁNYOK VÁLTOZÁSA
A nemzetközileg elfogadott kritériumok szerint (<140 Hgmm és <90 Hgmm) az ismert és kezelt hypertoniás betegek mind-



1. ábra. A „Tartsa jó karban” program felépítése



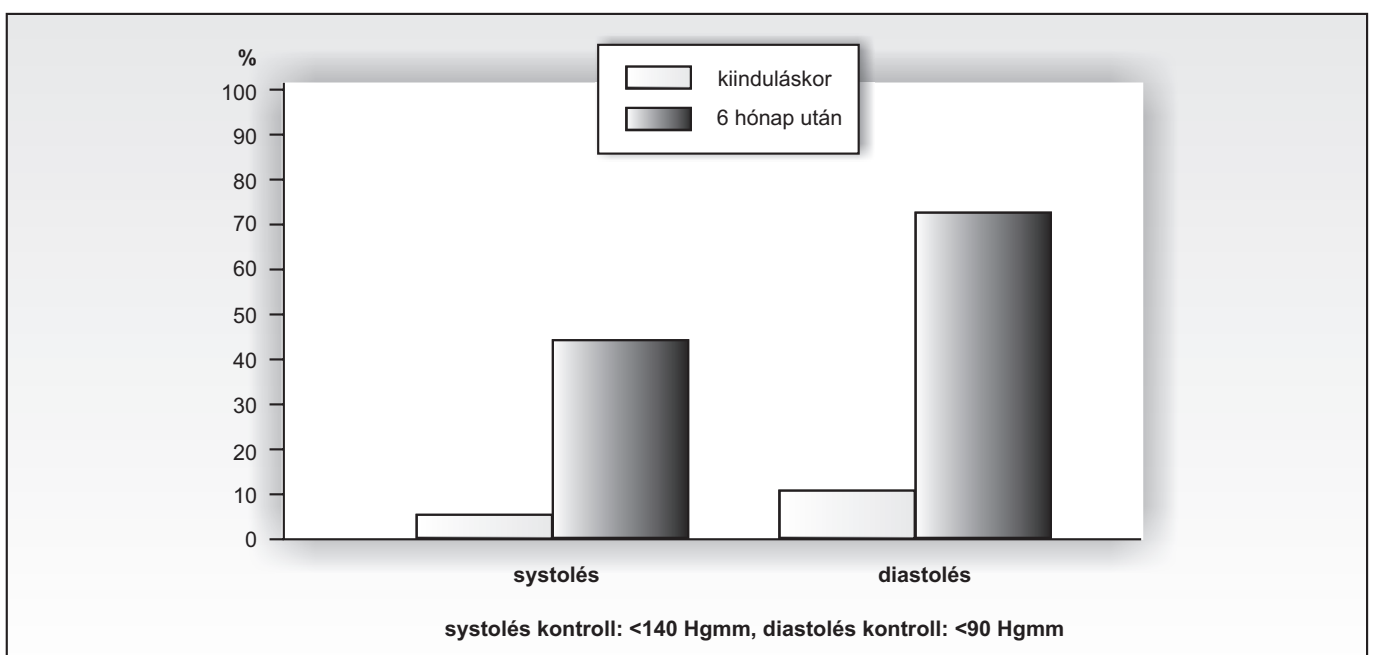
2. ábra. A vérnyomáskontroll arányszámok változása a program során

össze 2,9% rendelkezett megfelelően kontrollált vérnyomással a program indulásakor. Ez az arány szignifikánsan, 40,9%-ra emelkedett a hat hónapos követés végére (2. ábra).

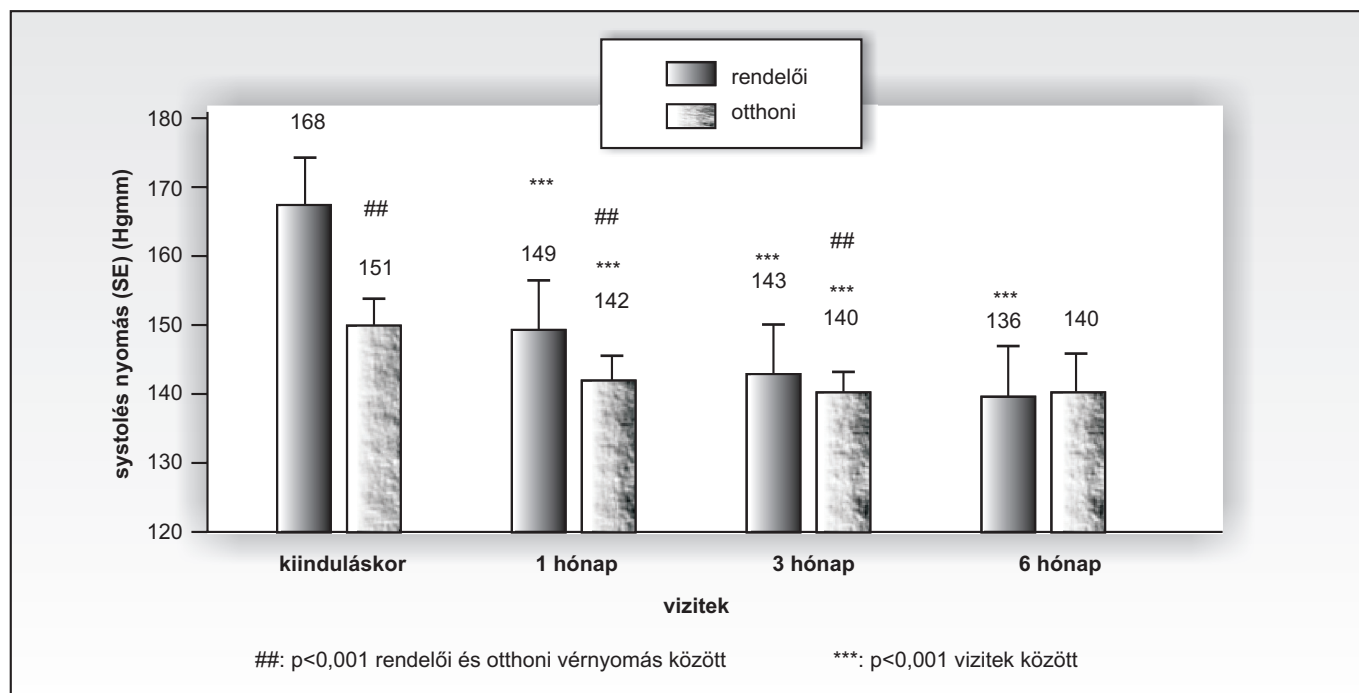
Ha csak a systolés vérnyomás kontrollját nézzük önmagában (<140 Hgmm), a már kezelt betegek 3,8%-a rendelkezett jó vérnyomással a program elején, ami a hat hónap során 45,0%-ra nőtt. A jó diastolés vérnyomáskontrollal rendelkező

betegek aránya (<90 Hgmm) 13,8% volt induláskor, míg hat hónap után 75,8%-uk érte el az előírt célértéket (3. ábra).

VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS A systolés vérnyomás folyamatosan csökkent a követés során, a változás minden egyes vizit között statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) volt (4. ábra). Az átlagérték 168 ± 19 Hgmm-ről 139 ± 13 Hgmm-re csökkent,



3. ábra. A systolés és diastolés kontroll arányszámok változása a program során

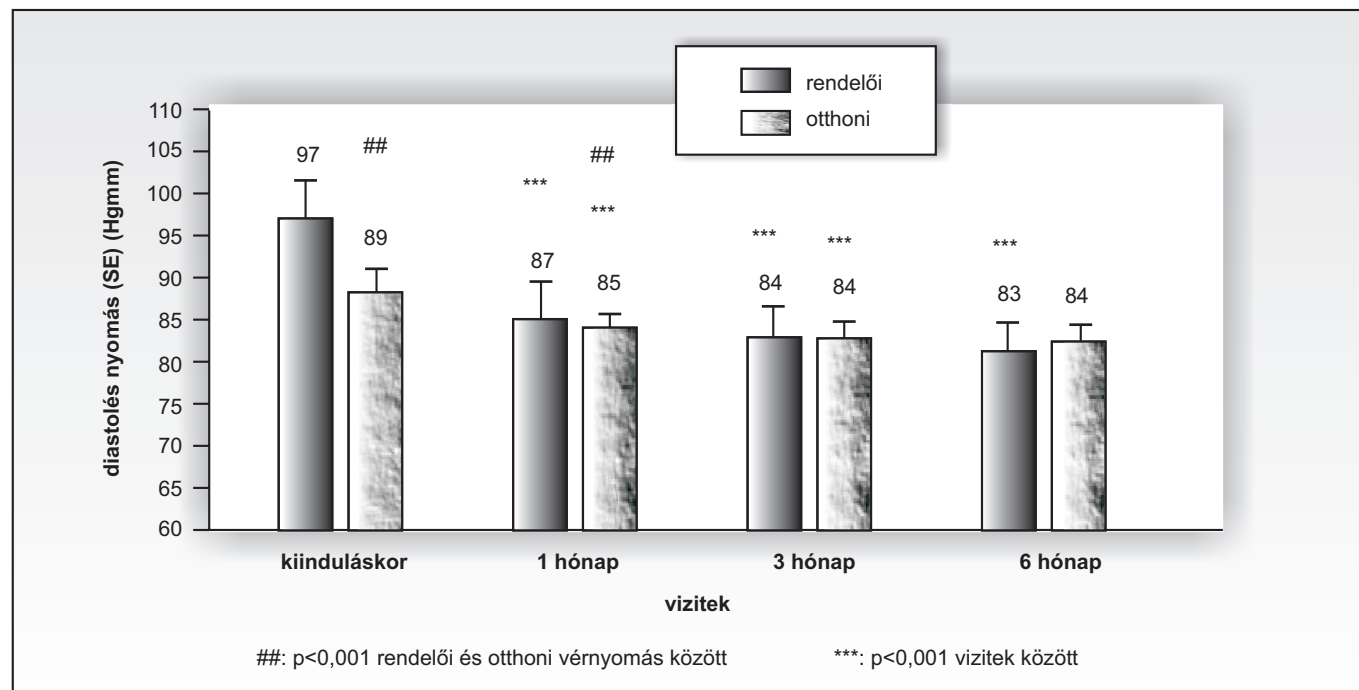


4. ábra. Rendelői és otthoni vérnyomások változása a program során. Systolés vérnyomás változása

így a követés végén éppen az előírt célvérnyomásérték (<140 Hgmm) alá került. A rendelői vérnyomásmérések (OBP) értékei jelentősen magasabbak voltak, mint az otthoniak (HBP) a program kezdetén (OBP: 168±19 Hgmm vs. HBP: 151±17 Hgmm, p<0,001). Ez a különbség fokozatosan eltűnt a záró vi-

zit idejére (OBP: 139±13 Hgmm vs. HBP: 140±13 Hgmm, n.s.) (4a ábra).

Hasonlóképpen, a diastolés vérnyomás is folyamatosan csökkent a követés során (5. ábra), 97±11 Hgmm-ről 83±7 Hgmm-re, így bőven az előírt célérték (<90 Hgmm) alá került.



5. ábra. Rendelői és otthoni vérnyomások változása a program során II. Diastolés vérnyomás változása

A rendelői és otthoni értékek közötti kezdeti különbség ebben az esetben is megfigyelhető volt (OBP: 97 ± 11 Hgmm vs. HBP: 89 ± 10 Hgmm, $p < 0,001$), azonban a követés során itt is eltűnt (OBP: 83 ± 7 Hgmm vs. HBP: 84 ± 7 Hgmm, respectively, n.s.) (5. ábra).

A két bázisterápiás stratégia (ACE-gátló trandolapril vs. kalciumantagonista verapamil SR) vérnyomáscsökkentő hatása között nem volt szignifikáns különbség (adatok nincsenek feltüntetve). Megjegyzendő, hogy a TJK programnak nem is volt célja a két terápiás stratégia összehasonlítása.

A TERÁPIA TOLERÁLHATÓSÁGA A TJK program során a kezelés abbahagyására 419 beteg (7,7%) esetében került sor. A kiesés okai a következők voltak: gyógyszer mellékhatások 153 esetben (2,8%), kooperáció hiánya 125 esetben (2,3%), hatástalanság 58 esetben (1,1%), tünetek megszűnése 26 esetben (0,5%), halál 10 esetben (0,2%) és egyéb okok 47 esetben (0,9%).

Az egy hónapos vizit során a betegek 93,3%-a nem jelzett semmilyen mellékhatást, 369 beteg (6,7%) számolt be legalább egy mellékhatásról. A három hónapos vizit során a betegek 97,2%-a volt mellékhatásuktól mentes, és már csupán 152 betegnek (2,8%) volt mellékhatása, míg ezek az arányok 98,6%-ra és 1,4%-ra (79 beteg) módosultak a záró vizit idejére. A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, émelygés, köhögés és székrekedés voltak. Mindez összességében azt jelenti, hogy a TJK során alkalmazott antihypertensív gyógyszeres terápia jól tolerálható volt, és a mellékhatások folyamatos, szignifikáns csökkenést mutattak a követési idő során.

MEGBESZÉLÉS Jelen tanulmány legfontosabb megállapítása a hypertóniás kontroll (normalizációs) arányszámok nagymértékű javulása a „Tartsa jó karban” program során. Ez a javulás egy olyan betegek és orvosok compliance-ét javító integrált intervenciós csomag alkalmazása nyomán alakult ki, amelynek elemei a mindennapi gyakorlatban is alkalmazhatóak.

A hypertónia terápiajának legfontosabb akadályozó tényezője a rossz compliance (13, 14, 16-18). A compliance javítására számos módszer alkalmas, leginkább akkor, ha ezeket kombináltan alkalmazzuk (19, 22-25). A jobb compliance jobb vérnyomáskontrollal (24, 27) és jobb prognózissal jár (128). E logikus megfontolások ellenére a fenti koncepció nagy betegszámokon történő igazolása eddig nem történt meg, ezt a hiányt pótolja a „Tartsa jó karban” program. A program lényeges eleme volt a betegek és orvosok terápiás attitűdjének, valamint kooperációjuknak javítása az irodalmi adatokkal összhangban (29). Ez – a rendszeres otthoni vérnyomásmérésekkel és a modern, napi egyszeri gyógyszeres kezeléssel kiegészítve – képezte a program terápiás sikerének döntő részét. A TJK intervenciós módszere összhangban van az AHA Munkacsoport által publikált ajánlással (19) és más szerzők idevonatkozó következtetéseivel (18, 22-24).

Az integrált csomag egyes elemeinek relatív szerepét nem tudtuk identifikálni, ugyanakkor úgy gondoljuk, hogy ilyen eredményt csak akkor lehet elérni, ha ezek az elemek egyidejűleg kerülnek alkalmazásra, amit az irodalom adatai is alátámasztanak (13, 14, 19, 27).

Úgy gondoljuk, hogy az elért eredmények nagyrészt a betegek compliance-ének javulása nyomán születtek, ugyanakkor a programban nem alkalmaztunk a compliance direkt mérésére szolgáló eszközöket (pl. elektronikus gyógyszeres dobozok vagy egyéb mérőkészülékek). Ennek egyik fő oka volt, hogy ezek az eszközök nem képezik a napi rutin részét, és a TJK során csak olyan módszereket használtunk, amelyek a napi gyakorlatban is alkalmazhatóak.

A TJK program során a viziteken megjelenő betegek száma folyamatos csökkenést mutatott, a záró viziten a betegek 81,5%-a jelent meg. Megjegyzendő, hogy a program során semmilyen speciális eszközzel nem serkentettük a viziten való megjelenést, annak érdekében, hogy a szokásos klinikai gyakorlatot jobban reprezentáló viszonyokat teremtsünk. A kiesés vezető oka a betegek nem megfelelő attitűdje volt, nem mellékhatás vagy a hatástalanság. Összességében a 80% feletti visszatérési ráta sikernek tekinthető, különösen mivel hasonló időtartamú kontrollált klinikai vizsgálatok is hasonló kiesési arányt mutattak (5, 12, 15).

A TJK programban volt egy intrinsic pozitív szelekciós kritérium: azok az orvosok és betegek vettek részt, akik érdeklődtek a programban megfogalmazott célok iránt. Ezt a TJK eredményeinek mindennapi gyakorlatba való átültetésénél figyelembe kell venni.

A TJK során a gyógyszeres bázisterápiát a betegek egyéni igényi szerint állították be a kezelőorvosok, nem random módon. Ez megfelel a szokásos klinikai gyakorlatnak, különösen annak fényében, hogy hazánkban ez a két gyógyszerosztály (ACE-gátlók és kalciumantagonisták) jelenti a leggyakoribb elsővonalas antihypertensív terápiát. Bár a TJK nem volt gyógyszervizsgálat, az azonban megállapítható, hogy a modern, hosszú hatású, napi egyszeri gyógyszerek használata hozzájárult a terápia sikeréhez. Ugyanakkor megfigyelhető, hogy az újabb irodalommal összhangban, a megfelelő vérnyomáskontroll eléréséhez a betegek többségénél egynél több gyógyszerre, kombinációkra van szükség (5, 12, 15). A HOT-

1. táblázat. Vérnyomáskontroll a TJK programban különböző definíciók szerint

Kontroll-definíció	Kontroll-arány a program elején	Kontroll-arány a program végén
<140 és <90 Hgmm	2,9%	40,9%
<140 Hgmm	3,8%	45,0%
<90 Hgmm	13,8%	75,8%
≤140 és ≤90 Hgmm	6,9%	69,3%
≤140 Hgmm	8,7%	70,5%
≤90 Hgmm	34,5%	94,2%
≤140 vagy ≤90 Hgmm	36,5%	95,6%

vizsgálatban például a betegek 57%-a kapott kombinációs kezelést a legkevésbé agresszív diastolés célvérnyomás eléréséhez (≤ 90 Hgmm) (5), a TJK programban a betegek 58%-a részesült kombinációs terápiában ugyanezen célvérnyomás eléréséhez.

Eredményeink alacsonyabb kontroll arányokat mutattak, mint a TJK program háttérül szolgáló ECHP Világbanki projekt (2,9% vs. 25,5%) (1), amelyben 50 budapesti háziorvosi rendelő vett részt. A különbség nagy, és részben az eltérő bevételi kritériumokkal, részben a eltérő földrajzi eloszlással magyarázható. Ugyanakkor a komplexebb intervenciós stratégia révén valamivel magasabb arányszámokat értünk el a TJK program végére, mint az ECHP projektben (40,9% vs. 34,5%).

A TJK eredményeinek részletes elemzése során feltűnt, hogy lényeges különbségek adódnak a kontroll arányszámok tekintetében a célvérnyomás kritériumok kis változtatásai nyomán (kisebb-egyenlő „ \leq ” vs. kisebb „ $<$ ”), illetve a systolés, diastolés és összesített kontroll között (1. táblázat).

Ha a 140-es és 90-es értékeket is elfogadjuk (≤ 140 és ≤ 90 Hgmm), meglepően nagymértékben megnő a „helyesen” kontrolláltak száma (6,9% és 69,3% a program elején és végén, lásd 1. táblázat). A systolés és diastolés kontroll közötti jelentős különbség a „fellazított” kritériumok esetén is megfigyelhető (8,7% vs. 34,5% a program elején, illetve 70,5% vs. 94,2% a program végén).

Tájékozódás céljából felállítottunk egy további kategóriát is: a „sikeresen kezelték” vagy „responderek” csoportját. Ide azok a betegek tartoztak, akiknek legalább egyik vérnyomásértéke nem haladta meg a szokásos célértéket (≤ 140 Hgmm vagy ≤ 90 Hgmm). Eszerint a program elején a betegek 36,5%-a volt „responder”, ami hat hónap után 95,6%-ra emelkedett, tehát csak a betegek 4,4%-a maradt bármilyen érzékelhető előrelépés nélkül a TJK program hat hónapja során. Bármilyen definíciót is alkalmazunk, a TJK alapvető konklúziója megmarad, hiszen mindegyik esetben jelentős a növekedés a program során.

Természetesen ezek az adatok csak figyelemfelhívó, illetve tájékoztató jellegűek, hiszen a mai hatályos ajánlások szerint csak az adott célvérnyomásérték alá való csökkentés az elfogadható. Ugyanakkor a fenti adatok nem minden konzekvencia nélküliek, hiszen felhívják a figyelmet arra, hogy ha a nemzetközi célvérnyomás-standardokat nem követik szigorúan, félrevezető eredmények kerülhetnek napvilágra. Mindez annak fényében különösen fontos, hogy az irodalomban mindmáig nem egységes a vérnyomáskontroll definíciója. Még ma is számos vizsgálat csak a diastolés értékekre fókuszál, amely így értelemszerűen magasabb kontroll arányszámokat eredményez (lásd alább). Más vizsgálatok pedig még elfogadják magát a célértéket („ \leq ” a „ $<$ ” helyett), mely adataink szerint szintén magasabb arányszámokkal jár.

A két definíció közötti jelentős különbség oka a hagyományos sphygmomanométeres vérnyomásmérési technikában rejlik, amely során az orvos nagyobb valószínűséggel ad meg kerek számokat („5”-re vagy „0”-ra végződőket), mint bármilyen mászt. Ez a probléma a digitális számokat mutató eszközökkel megszűnik.

A TJK programban kapott különbség a systolés és diastolés kontroll között egybecseng az irodalom adataival, amelyek szintén a szerényebb systolés kontrollra hívják fel a figyelmet

(5, 9, 10, 12, 15). A HOT-vizsgálatban például a <90 Hgmm-es diastolés célvérnyomást a betegek több mint 90%-a elérte, míg az átlagos elért systolés nyomás 140 Hgmm felett maradt (átlag = 141 Hgmm) (5). Hasonlóképp, az EISBERG-projektben a diastolés kontroll 40% felett volt, míg a systolés célértéket a betegek kevesebb mint 10%-a érte el (9).

A fentiekén túlmenően a vizsgálat típusa is fontos kérdés. Prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatokban magasabb kontroll arányszámok jelennek meg, mint az epidemiológiai felmérésekben (5, 12, 15). Ennek okai a kontrollált vizsgálatok szorosabb követésében és betegek felé történő visszajelzésében keresendők. Ugyanakkor a TJK program igazolta, hogy szoros követés és feedback a mindennapi gyakorlathoz közeli elrendezésben is megvalósítható.

Említést érdemel, hogy a TJK programban elért átlagos vérnyomásértékek (139/83 Hgmm) nagyrészt egybeesnek a HOT-vizsgálat nyomán deklarált „optimális” célértékekkel („138/83” Hgmm) (5). Fontos még, hogy a TJK során folyamatos vérnyomáscsökkenést lehetett megfigyelni, akár még 3 hónap után is. Ez arra utal, hogy bizonyos esetekben a terápiás türelmetlenség korai, indokolatlan gyógyszerváltoztatásokhoz vezethet.

A „fehérvérnyomás-jelenség”, amelyet a rendelői és otthoni értékek közötti különbségekkel jellemeztünk, jelen volt a program kezdetén, de a követés során fokozatosan eltűnt. Ennek okai a rendszeres rendelői vizitek és ellenőrzések lehetnek. A fenti jelenség más hosszabb követési idejű hipertoniavizsgálatokban is megfigyelhető volt (5).

Hasonlóképpen a mellékhatások előfordulásának fokozatos csökkenése volt megfigyelhető a követés során. Ez szintén megfigyelhető más hosszú távú vizsgálatokban, nemcsak hipertóniás betegeknél (5), hanem más populációknál is (7). Mindazonáltal a TJK során a mellékhatások alacsony aránya a választott bázisterápiák jó tolerálhatóságára és biztonságosságára utal.

ÖSSZEFOGLALÁS A „Tartsa jó karban” program eredményei szerint az integrált, betegközpontú megközelítés az antihypertensiv kezelés során jelentősen képes emelni a terápia sikerét. Ez a javulás jelentős részben a betegek jobb terápiás attitűdjé révén következett be. A programban alkalmazott integrált megközelítés ígéretes lehetőség a hipertónia jövőbeni kezelésében. A „Tartsa jó karban” program intervenciós csomagjának elemei és koncepciója a program lezárása óta eltelt időben az új 2001-es Népegészségügyi Program részévé váltak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Ezúton fejezzük ki köszönetünket és elismerésünket a programban részt vett orvosok felé az elvégzett orvosi és logisztikai feladatok megoldásáért. Hasonlóképp köszönjük a Knoll (ma Abbott) Gyógyszergyár programjában részt vett magyarországi képviselőinek áldozatos munkáját a program anyagainak terítésében és az adatlapok összeszedésében. Végül köszönjük Jánosi István statisztikusnak és munkatársainak az adatok bevitelében és kiértékelésében végzett magas színvonalú munkáját.

IRODALOM

1. Farsang Cs, Alföldi S, Barna I, Finta PE, Kapocsi JM, Kishegyi J, Kiss I, Lamm Gy, Östör E, Tamás F és Tornóci László az ECHP munkacsoport részéről. A magasvérnyomás hatékony kontrollja (Effective Control of Hypertension Project) Current Hypertension Reports, 2002, 1:201-207.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990, 335:765-774.
3. MacMahon S, Neal B for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000, 356:1955-1964.
4. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994, 50:272-298.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers, SG, et al for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998, 351:1755-1762.
6. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997, 157:2413-2446.
7. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:151-183.
8. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Hum Hypertens* 1997, 11:213-220.
9. Swales JD. Current clinical practice in hypertension: the EISBERG (Evaluation and Interventions for Systolic Blood pressure Elevation-Regional and Global) project. *Am Heart J* 1999, 138:231-237.
10. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000, 36:594-599.
11. Mancia G, Giannattasio C, Grassi G. Current antihypertensive treatment: can we do better? *Am J Hypertens* 1999, 12:131-138.
12. Cooper-DeHoff R, Handberg E, Pepine C, for the INVEST Investigators. A comparison of European vs. non-European hypertensive patients with co-existing coronary artery disease: an analysis from the total randomized sample of the INVEST (abstract). 11th European Meeting on Hypertension, Milan, 2001, P3.11.
13. Haynes BR, McRibbons KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996, 348: 383-386.
14. McInnes GT. Integrated approaches to management of hypertension: promoting treatment acceptance. *Am Heart J* 1999, 138:252-255.
15. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. For the CONVINCE Research Group. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension* 2001, 37(1):12-18.
16. Logan AG, Irvine MJ. Compliance, labeling and hypertension. In: *Annals of Hypertension* 1993, 1267-1282.
17. Alderman MH. Barriers to blood pressure control. *Am J Hypertens* 1999, 12: 1268-1269.
18. Williams GH. Assessing patient wellness: new perspectives on quality of life and compliance. *Am J Hypertens* 1998, 11: 186-191.
19. Miller N, Hill M, Kottke T, Ockene IS. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call for action. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1997, 95 (4):1085-1090.
20. Sackett DL, Snow JC. The magnitude of adherence and nonadherence. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in health care*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979: 11-22..
21. Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001 19(2):335-41.
22. Freis, ED. Improving treatment effectiveness in hypertension (commentary). *Arch Int Med* 1999, 159(21):2517-2521.
23. Mallion JM, Baguet JP, Siche JP, Tremel F, Gaudemaris R. Compliance, electronic monitoring and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1997, 16:75-80.
24. Nessmann DG, Carnahan JE, Nugent CA. Increasing compliance. Patient-operated hypertension groups. *Arch Int Med* 1980, 140:1427-1430.
25. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 35(3):23-26.
26. Ashida T, Sugiyama T, Okuno S, Ebihara A, Fujii J. Relationship between home blood pressure measurement and medication compliance and name recognition of antihypertensive drugs. *Hypertens Res* 2000 23(1):21-24.
27. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976, 1:1265-1268.
28. Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Int Med* 1993, 153:1863-1868.
29. Kjellgren KI, Ahlner J, Saeljoe R. Taking antihypertensive medication – controlling or co-operating with patients? *Int J Cardiol* 1995, 47:257-268.

Indapamid vérnyomáscsökkentő hatásának és tolerabilitásának vizsgálata essentialis hypertoniában

Az első hazai multicentrikus vizsgálat eredménye

Antihypertensive efficacy and tolerability of indapamide in essential hypertension

Results of the first Hungarian multicenter study

Farsang Csaba¹, Tornóci László² és Nagy Anikó³

Szt. Imre Kórház I. sz. Belgyógyászat¹, Semmelweis Egyetem ÁOK Kóréletteni Intézet², Servier Hungária Kft.³, Budapest

Levelezési cím:

Farsang Csaba

Fővárosi Szent Imre Kórház, I. sz. Belgyógyászat
1115 Budapest Tétényi u. 12-16.

ÖSSZEFOGLALÁS Hátér. Szerzők röviden összefoglalják az új típusú, a thiazidok hatástani családjába tartozó antihypertensív szer, az indapamid (Pretanix[®]) hatásmechanizmusára és eddigi vizsgálataira vonatkozó irodalmi adatokat, kiemelve, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelésre alkalmazott dózis esetén hatásában a diureticus effektus nem játszik lényeges szerepet. Ezt követően ismertetik az indapamiddal végzett első hazai, nagyobb betegszámra kiterjedő nyílt vizsgálataik eredményét.

A vizsgálat célja volt hazai adatokat nyerni az indapamid vérnyomáscsökkentő hatására vonatkozóan, továbbá a szerrel folytatott kezeléskor jelentkező mellékhatásokról is.

Betegek és módszerek. A vizsgálatba bevont 145 essentialis hypertoniás beteg közül 48 kezeletlen beteg monoterápiában, 97 a kezelés ellenére magas vérnyomású beteg a már előzőleg szedett gyógyszerei kiegészítéseképpen kapta a lassú felszívódású (SR) indapamidot 1,5 mg adagban naponta egy alkalommal. A vérnyomást higanyos mérővel és ambuláns vérnyomásmonitorral egyaránt mérték. A vérben rutin klinikai kémiai vizsgálatokkal követték nyomon a metabolicus változókat.

Eredmények. A betegek higanyos vérnyomásmérővel mért vérnyomása az indapamiddal folytatott kezelés 4. hete után szignifikánsan, 19,8/9,0 Hgmm-rel (systolés/diastolés vérnyomásérték) csökkent, s a kezelés további ideje alatt, 12 hétig nem változott tovább szignifikánsan. A megfelelő vérnyomáscsökkenést mutató betegek aránya a vizsgálat végén 97% volt. Az ABPM vizsgálatkor kiderült, hogy mind a 24 órás átlagvérnyomás, mind a nappali,

SUMMARY Background. After giving a brief summary on the mechanism of action and clinical results with the new, thiazid-type antihypertensive agent, indapamide (Pretanix[®]), emphasizing that its diuretic action is not predominant, authors describe the results of the first trial conducted in Hungary.

Objectives. To investigate the effect of indapamide on blood pressure and on metabolic variables as well as its tolerability of patients with essential hypertension.

Patients and methods. 145 patients with essential hypertension were enrolled in the open multi-centre, phase-IV study. Blood pressure (BP) was measured by mercury sphygmomanometry as well as by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). 48 untreated patients and 97 previously treated but still hypertensive patients were given indapamide in the dose of 1.5 mg slow release o.d.

Results. By mercury sphygmomanometry blood pressure was significantly decreased with indapamide by 19.8/9.0 mm Hg (systolic/diastolic BP) after 4 weeks and it did not change further till the end (12 weeks) of the study when the rate of responders was 97%. By ABPM 24hr, daytime and night-time BPs were also significantly decreased, while heart rate did not change.

Variables of metabolic blood tests were unchanged with the exception of serum K, which decreased from 4.4 to 4.2 mmol/l.

Conclusions. Indapamide was found to be an effective and safe drug given in monotherapy as well as in antihypertensive combinations.

mind az éjszakai átlag szignifikánsan csökkent, a szívfrekvencia nem változott. A metabolicus statust jellemző laboratóriumi vizsgálatok többségének (húgysav, lipidek, HbA1c) átlagértékei nem változtak, a Se-K 4,4-ről 4,2 mmol/l-re csökkent.

Következtetések. Az indapamid hatékony vérnyomáscsökkentő szer, mely biztonságosan alkalmazható a hypertoniás betegek kezelésére. Klinikailag jelentős metabolicus káros hatástól nem kell tartanunk, azonban a Se K szintet a terápia első hónapjában célszerű ellenőrizni.

Kulcsszavak: indapamid, essentialis hypertonia, multicentrikus, nyílt vizsgálat, ABPM

Clinically significant metabolic side effects are not expected but the serum K level should be tested in the first month of the therapy.

Key-words: indapamide, essential hypertension, multicentric, open study, ABPM

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2001; 6 (1):39–49.

BEVEZETÉS A jelenleg érvényes nemzetközi (JNC-VI, WHO/ISH 1999) és hazai terápiás útmutatók (Magyar Hypertonia Társaság – MHT 2001) alapján a diureticumok elsővonalbeli antihypertensív szereknek minősülnek a béta-blokkolókkal, a kalciumantagonistákkal, az ACE-gátlókkal, az alfa-1-adrenerg receptor blokkolókkal és az angiotenzin AT-1-receptor-blokkolókkal együtt (1-3). A thiazid típusú diureticumok hatásában a kezelés kezdetén a natriureticus hatáshoz társuló diuresisfokozódás okozta plazmavolumen-csökkenés is szerepet játszik. Tartós alkalmazás esetén a plasmavolumen visszatér a kiindulási értékre, de a vérnyomáscsökkentő hatás tovább fokozódik, mert a natriuresis követő intracelluláris Na-tartalom és következményesen az intracelluláris Ca-koncentráció is csökken. Emiatt a szervezetben termelődő pressor hatású anyagok (noradrenalin, angiotenzin-II, vazopresszin, endotelin) kevésbé lesznek hatékonyak, ami a teljes perifériás érellenállás (TPR) s következményesen a vérnyomás csökkenéséhez vezet. A thiazidok kedvező hatását a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra nagyszámú betegen végzett vizsgálatokban bizonyították (Hypertension Detection and Follow-up Programme, Veterans Administration Cooperative Study, Medical Research Council tanulmány, STOP-Hypertension 2) (4).

A thiazidok szinte minden antihypertensív szerrel jól kombinálhatók, azok hatásaival effektusuk összeadódik vagy azokat erősíti (kivételesen a kalciumantagonisták, ahol a hatások nem adódnak össze).

Bizonyítottan hatékony kombinációik az alábbiak:

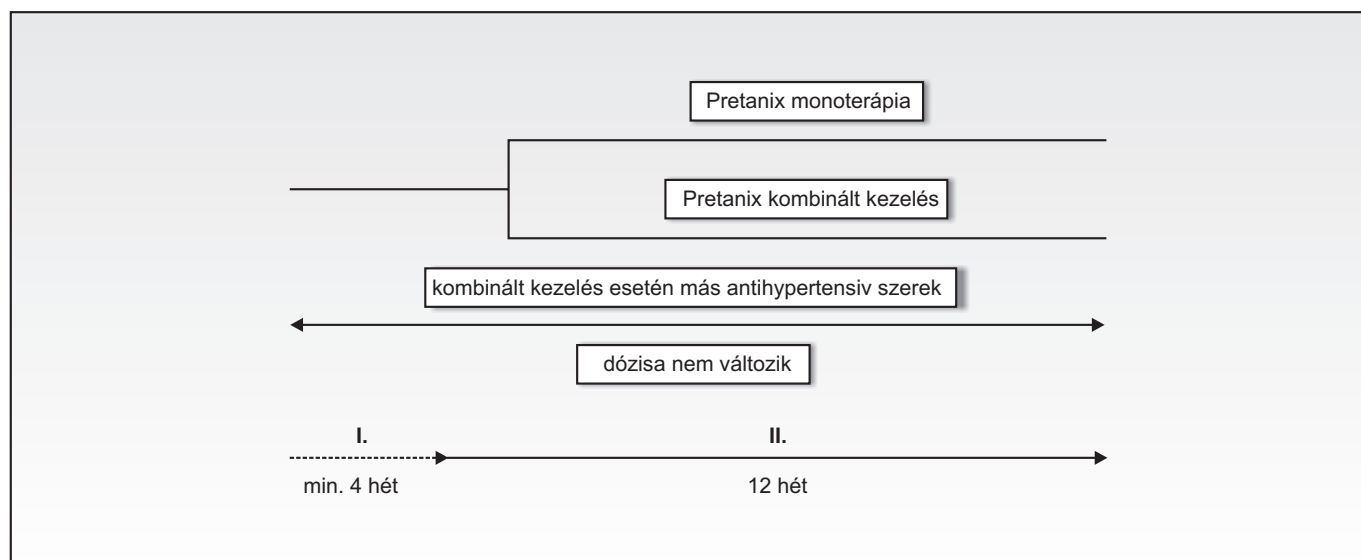
- diureticumok + béta blokkolók;
- diureticumok + ACE-gátlók;
- diureticumok + angiotenzin-II AT-1-receptor-blokkolók;
- diureticumok + alfa-1-adrenoceptor-blokkolók;
- diureticumok + imidazolin I-1-receptor-stimulálók;
- diureticumok + alfa-2-adrenoceptor-stimulálók.

Noha a thiazidok vérnyomáscsökkentő hatékonysága meggyezik a többi elsővonalbeli szer hatékonyságával, több vizsgálat szerint a balkamra-hypertrophia kifejtett hatásuk elmarad az ACE-gátlóktól és a kalcium antagonistáktól. Részben

ezzel, részben a már vázolt kedvezőtlen metabolicus hatásokkal magyarázták, hogy a zömmel thiazid-kezelésre alapuló vizsgálatokban a coronaria szívbetegség rizikójának a csökkenése kisebb volt (16%), mint a stroke rizikójáé (39%) (5, 6). Mindemellett a thiazidok kedvező hatása az érfali remodeling-re vitatott, és nem csökkentik a diabeteses nephropathia kialakulásának valószínűségét. Ezek a kedvezőtlen eredmények, valamint e szerek mellékhatásai (lásd alább!) jelentősen hozzájárultak ahhoz, hogy a thiazidok alkalmazása az antihypertensív terápiaiban világszerte, így hazánkban is jelentősen visszaszorult.

A thiazidok a nátrium mellett a magnézium és a kálium ürítését is fokozzák, s az arra hajlamos betegekben jelentős hypokalaemiát és hypomagnesaemiát is okozhatnak. Emiatt szinte rutinszerűvé vált a thiazidok mellett a káliumtartalmú készítmények együttléte, gyakran teljesen indokolatlanul. A szükségtelen káliumbevitel hátrányai (gyomorpanaszok), illetve veszélyei (életveszélyes, olykor halálos kimenetelű hyperkalaemia) még mindig nem kellően ismertek. A thiazidok nagy dózisban káros metabolicus hatásúak lehetnek: csökkentik az inzulinérzékenységet, emiatt ronthatják a glükóztoleranciát, illetve a diabeteses betegekben a vércukorprofil. Fokozzák a serumban a trigliceridek, az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szintjét, és csökkentik a HDL-koleszterin koncentrációját. Fokozzák a serum húgysavszintjét, s a károsodott húgysav-metabolizmusú betegekben köszvényes rohamot válthatnak ki. A fenti hatásokkal magyarázhatók a thiazid-kezelés mellékhatásai (fáradékonyság, erőtlenység, fizikai teljesítmény csökkenése, erectilis dysfunctio – impotencia, olykor orthostaticus vérnyomáscsökkenésre való hajlam, a lipid- és a glükózmétabolizmus romlása, rithmuszavarok, izomgörcsök).

Az indapamid számos hatása a thiazid-csoport többi tagjának effektusától különbözik. Farmakológiai és klinikai farmakológiai adatait illetően utalok a megjelent közleményekre (7-12). A lassú felszívódású forma (SR) vérnyomáscsökkentő hatását két multicentrikus, kettős-vak, randomizált tanulmány 324 beteg adatai alapján bizonyította. Vérnyomáscsökkentő hatása maximumát a 1,5 mg adag alkalmazásakor érte el, a diureticus effectus csak elhanyagolható mértékű volt. A hatás



1. ábra. Vizsgálati séma

1. táblázat. Vizsgálatok

-4. hét		Be- választás	1. hét	2. hét	3. hét	4. hét	12. hét
SRR/dRR (ülve)	3 egymástól független alkalommal történt mérés átlaga igazolja az enyhe-középsúlyos hypertoniát vagy annak nem megfelelő beállítását						
24 órás ABPM vizsgálat		x					x
Vérnyomás		x	x			x	x
Anamnézis		x					
EKG (12 elvezetéses)		x					
Testmagasság		x					
Testsúly		x					x
Szívfrekvencia		x	x			x	x
Fizikális vizsgálat		x				x	x
Laboratóriumi vizsgálatok		x	x	ha szükséges, x	ha szükséges, x	x	x
Betegnapló (betegoktatás és követés)		x	x			x	x
Gyógyszeres kezelések		x	x			x	x
Compliance						x	x
Nem kívánt hatások			x			x	x
Szubjektív vélemény						x	x

2. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek jellemzői

145 vizsgálati terv szerint sikeresen beválasztott beteg (53,3±12,0 év)

73 (50,3%) férfi: átlagéletkor: 53,9±12,3 év
 72 (49,7%) nő : átlagéletkor: 52,6±11,8 év

Beválasztáskor mért kazuális átlagok alapján:

	Összes eset*	Kombinált kezelés	Pretanix _{monoth}
180>SBP>140 és 90≤DBP≤110	125 eset (86,4%)	83 eset (57,3%)	42 eset (29,0%)
180>SBP>140 és DBP<90	18 eset (12,4%)	13 eset (9,0%)	5 eset (3,5%)
140≤SBP és 90≤DBP≤110	1 eset (0,6%)	0 eset	1 eset (0,6%)

*egy esetben nem volt higanyos mérés átlag, az ABPM₂₄ alapján került a beteg beválasztásra

Vérnyomáscsökkentő kezelés jellemzői

Pretanix monoterápia:	48 eset	Pretanix + béta-blokkoló + Ca-antagonista:	4 eset
Pretanix + béta-blokkoló:	13 eset	Pretanix + béta-blokkoló + RAAS:	13 eset
Pretanix + Ca-antagonista:	12 eset	Pretanix + béta-blokkoló + adrenerg:	3 eset
Pretanix + adrenerg:	2 eset	Pretanix + Ca-antag. + RAAS:	10 eset
Pretanix + RAAS:	16 eset	Pretanix + Ca-antag. + adrenerg:	3 eset

14 különböző vérnyomáscsökkentőt kapott összesen 21 beteg, ebben a csoportban a leggyakoribb kombináció a Pretanix + RAAS + béta-blokkoló + Ca-antagonista volt (10 eset)

kialakulása lassú, de tartós volt; az a 6., a 9. hónapban és 1 év múlva nem tért el a 3. hónapban mért értékektől (8). A szer hatékonynak mutatkozik a fiatal, az időskorú és a 2-es típusú diabeteses betegekben, nem változtatta meg a glükózmétabolizmust (HbA_{1c}) és a captoprillal azonos mértékben csökkentette a microalbuminuriát. ABPM-mel igazolva egyenletesen csökkentette a vérnyomást, megtartva a circadian ritmust. Három hónapig tartó kezelést követően a placebóval korrigált csúcshatása a diastolés vérnyomásra -9,5 Hgmm, a maradékhatása pedig -8,1 Hgmm volt, így az M/Cs arány a diastolés vérnyomás esetén 85%-nak, a systolés vérnyomás tekintetében pedig 89%-nak bizonyult (10). Ez tehát messzemenően megfelel az FDA (Food and Drug Administration, USA) által a naponta egy alkalommal adható szerekkel szemben támasztott követelményének, mely szerint az M/Cs aránynak >50%-nak kell lennie. Jelenleg az indapamid az egyetlen diureticum-csoportba tartozó antihypertensív szer, melynek a nemzetközi kritériumoknak megfelelően meghatározták az M/Cs arányát.

Hypertóniás betegekben (93 centrum, 411 beteg) a LIVE Study (LVH Indapamide Versus Enalapril) adatai mutatták, hogy az indapamid jelentősen csökkentette a balkamra-hypertrophia mértékét, s ez a hatása nem különbözött az enalapril hatásától, sőt, bizonyos változók tekintetében még meg is haladta azt (11).

Az indapamid szabadon kombinálható más antihypertensív szerekkel. A 0,625 mg indapamid + 2 mg perindopril (Noliprel[®], Servier) fix kombináció hatékonyságát részletesen elemezték (13).

Az indapamid hatékonyságára és tolerabilitására vonatkozó hazai multicentrikus vizsgálat is történt, az alábbiakban ennek eredményét részletezzük.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK 31 centrumban olyan betegeket vontunk be a vizsgálatba, akik 18 évnél idősebbek voltak, s vagy legalább 4 hete kezeletlenek voltak, vagy már 4 hete változatlan, de diureticumot nem tartalmazó kezelés mellett vérnyomásuk az 1. vagy 2. fokozatú essentialis hypertóniának felelt meg (3). A veseelégtelenség (serumkreatinin >180 μmol/l), májbetegség (SGPT > normálérték felső határának 3-szorosa), nem megfelelően beállított cukorbetegség (HbA_{1c} >8%), pitvarfibrillatio, orthostaticus vérnyomáscsökkenés (fekvő és álló helyzetben mért vérnyomás között a különbség > 30 Hgmm) vagy hypokalaemia (serum-K <3,6 mmol/l), szulfonamid-allergia, terhesség, illetve szoptatás kizáró ok volt.

A vizsgálat menetét az 1. ábra, valamint az 1. táblázat mutatja. A vérnyomást validált higanyos vérnyomásmérővel a betegek ülő testhelyzetében mértük azonos karon két alkalommal, 5 perc különbséggel, s a számításoknál a két érték számtani átlagát vettük figyelembe. Ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) a beválasztáskor és a 12. kezelési hét végén történt úgy, hogy nappal (06–22 óra között) 20 percenként, éjszaka pedig 40 percenként történt a mérés (Meditech ABPM-03, ABPM-04). Ezekon kívül a rutin kémiai laboratóriumi változókat is mértük (serum-Na, kreatinin, GPT, húgysav, cukor, diabetes mellitusos betegben a HbA_{1c} is, összkoleszterin,

triglicerid, HDL-c, LDL-c) a vizsgálat elején és végén. A serum-K-szintet az 1., 2., 3., 4. és 12. héten határoztuk meg. Káliumot akkor pótoltuk, ha a serum-K $\leq 3,8$ mmol/l vagy az előző viziten mért értékhez képest a serum-K-szint csökkenése nagyobb/egyenlő volt 0,4 mmol/l-nél.

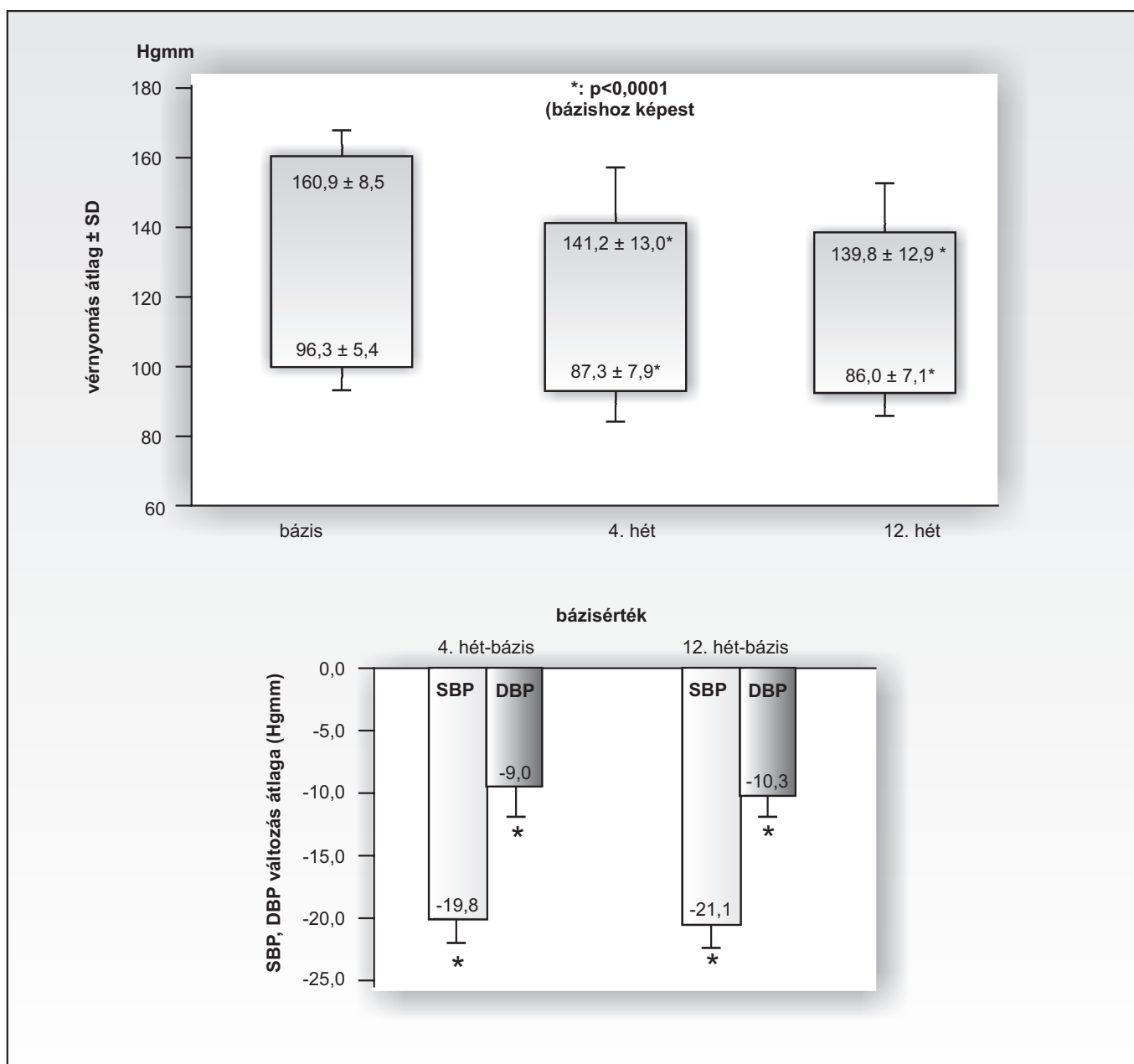
A kezelés hatékonyságát (kiváló, jó, mérsékelt, gyenge) és a mellékhatásokat (nincs, kevés, mérsékelt, súlyos) a vizsgáló orvosok, az életminőséget (kiváló, jó, mérsékelt, romlott) és az indapamid tolerálhatóságát (kiváló, jó, mérsékelt, gyenge) a betegek kérdőív kitöltésével, választásos módszerrel értékelték a vizsgálat végén.

Statisztikai analízis. Az ABPM-mérések adatait közvetlenül a mérőkészülékekből nyertük, a többi adat a beteglapok alap-

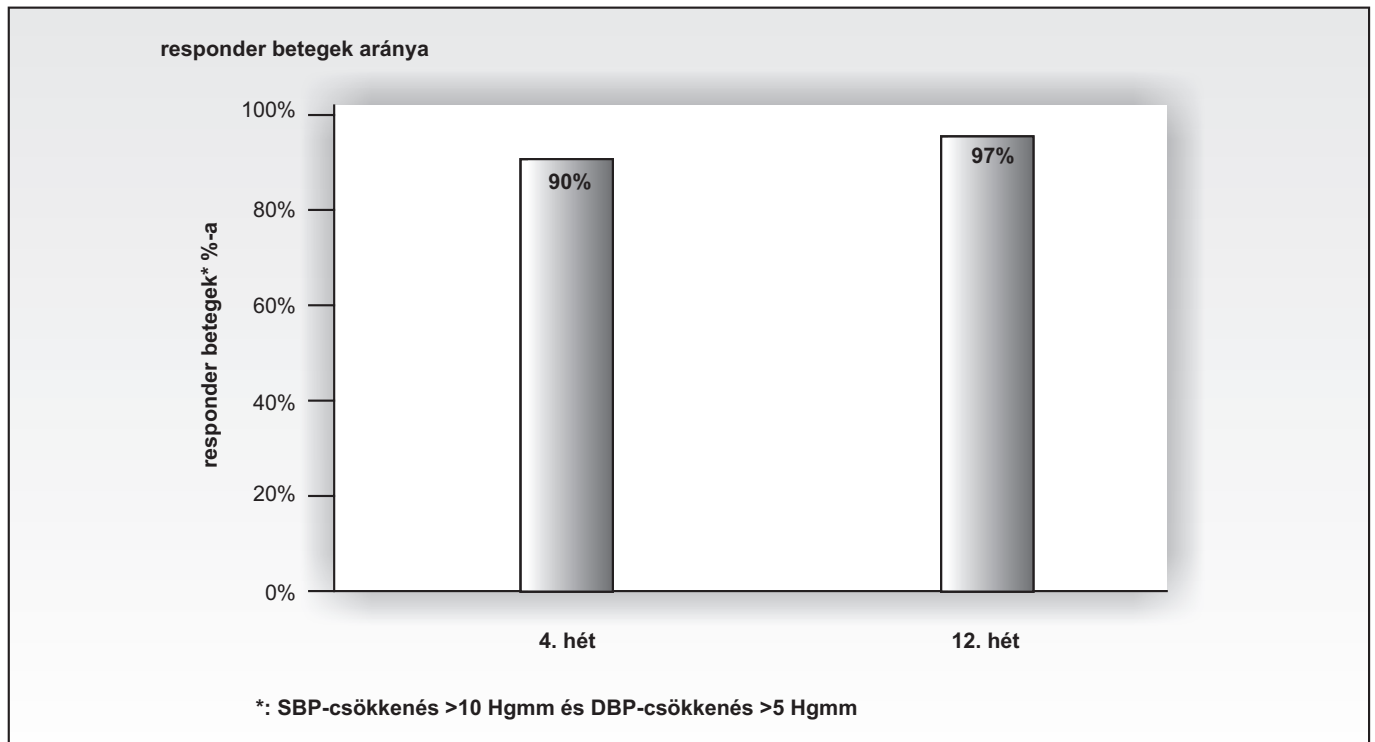
ján kézzel került rögzítésre. A bevitt adatokat a SAS statisztikai programcsomag 6-os verziójával értékeltük ki. A kezelés hatásaira vonatkozó hipotézisvizsgálatokat önkontrollos módon végeztük (az aktuális értékből a kiindulási értéket levonva) egymintás, Student-féle t teszttel.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba 145 beteget (73 férfi, 72 nő) vontunk be. A betegek átlagéletkora $53,3 \pm 12,0$ év, átlagos vérnyomásuk bevélasztáskor $160,7 \pm 8/96,4 \pm 5$ Hgmm (systolés/diastolés átlag \pm SD) volt. Közülük 48 kezeletlen volt, s 97 kapott különböző antihypertensív szer(eke)t (ACE-gátlót/kalciumantagonistát/béta-blokkolót). Adataikat a 2. táblázat tartalmazza. 135 (66



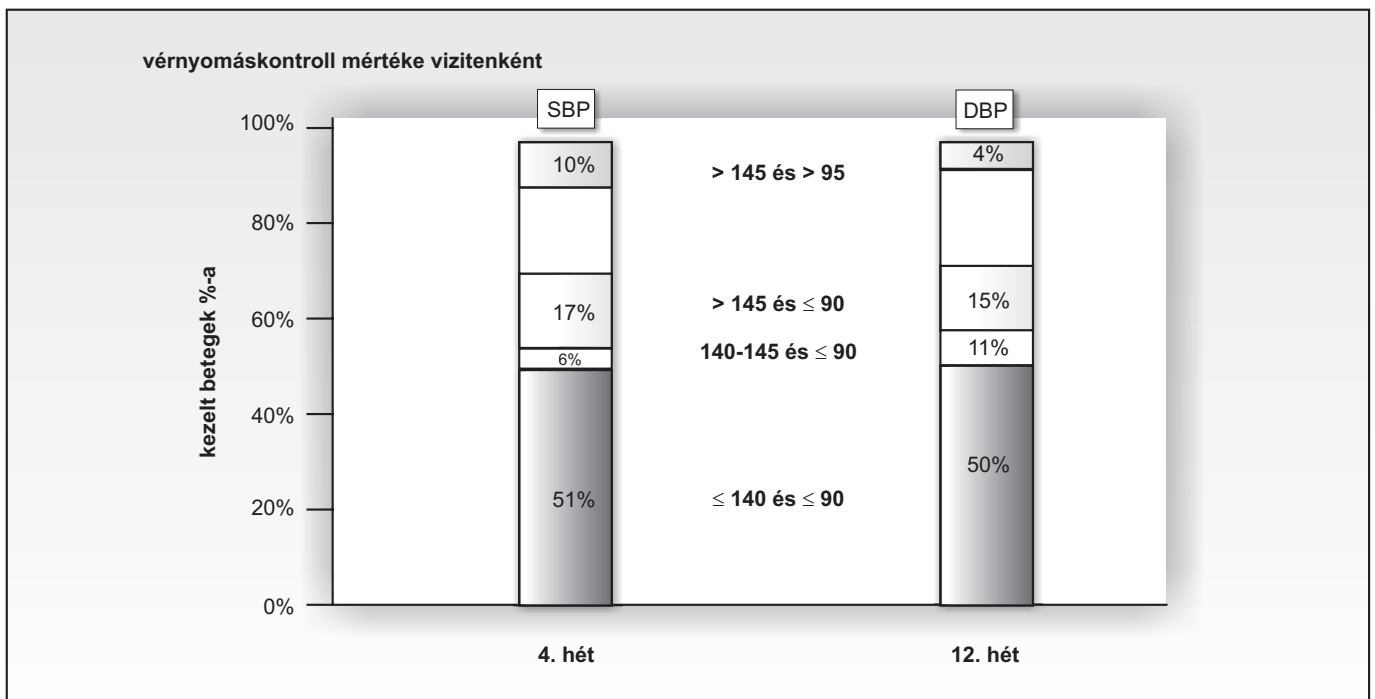
2. ábra. Hatékonysági változók I. Kazuális vérnyomásértékek – per protokoll populáció



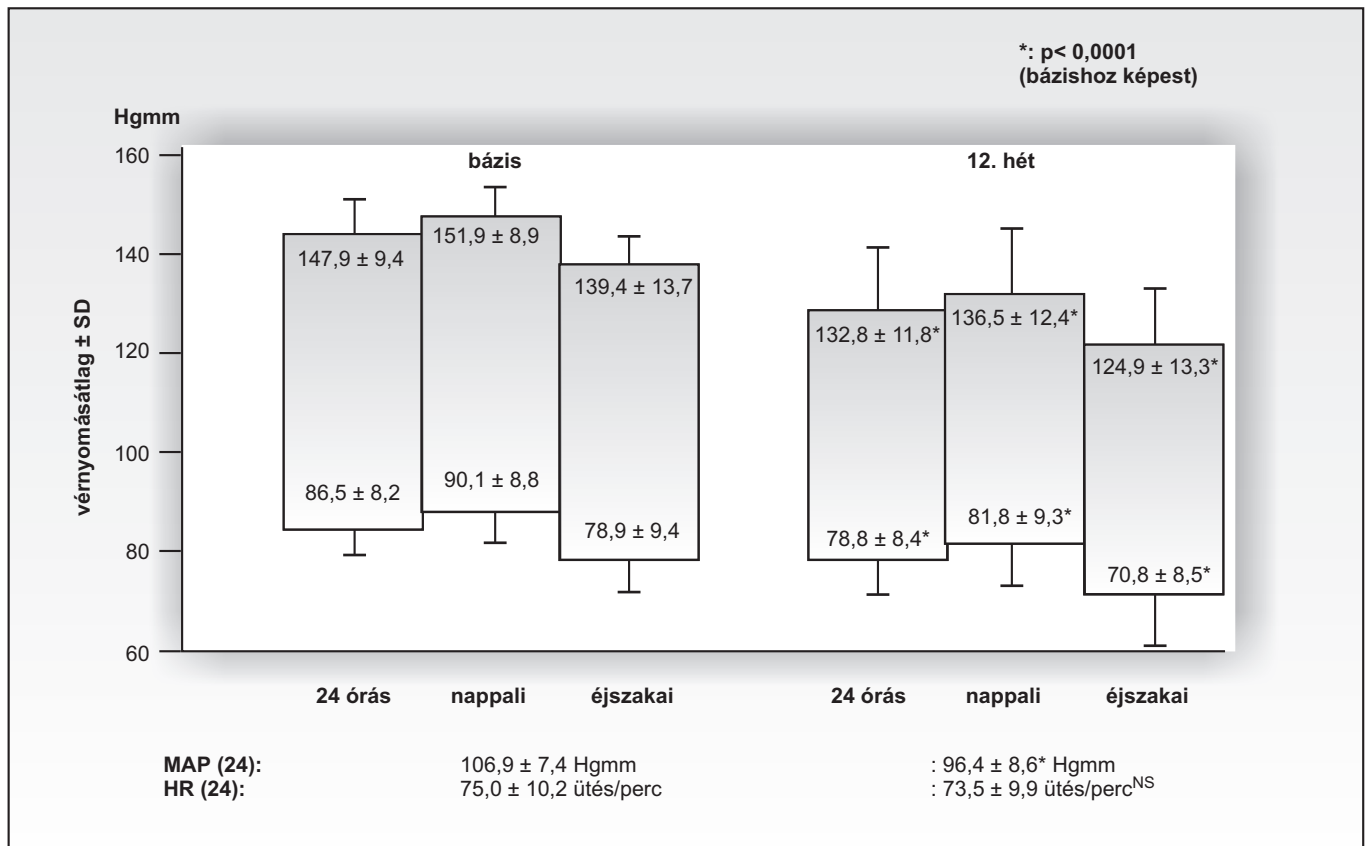
3. ábra. Responder betegek aránya

nő, 69 férfi) fejezte be a vizsgálatot. A 10 kieső beteg vagy önként lépett ki a vizsgálatból, vagy azért hagytuk őket ki, mert nem volt értékelhető ABPM-mérésük. Mellékhatás miatt egy beteg sem esett ki a vizsgálatból.

KAZUÁLIS VÉRNYOMÁS A betegek vérnyomását indapamid szignifikánsan csökkentette, ezt mutatja a 2. ábra. Az átlagos vérnyomás $160,9 \pm 8,5/96,3 \pm 5,4$ Hgmm-ről $139,8 \pm 12,9/86,0 \pm 7,1$ Hgmm-re csökkent a vizsgálati periódus végére. A



4. ábra. Vérnyomás-kontroll mértéke vizitenként



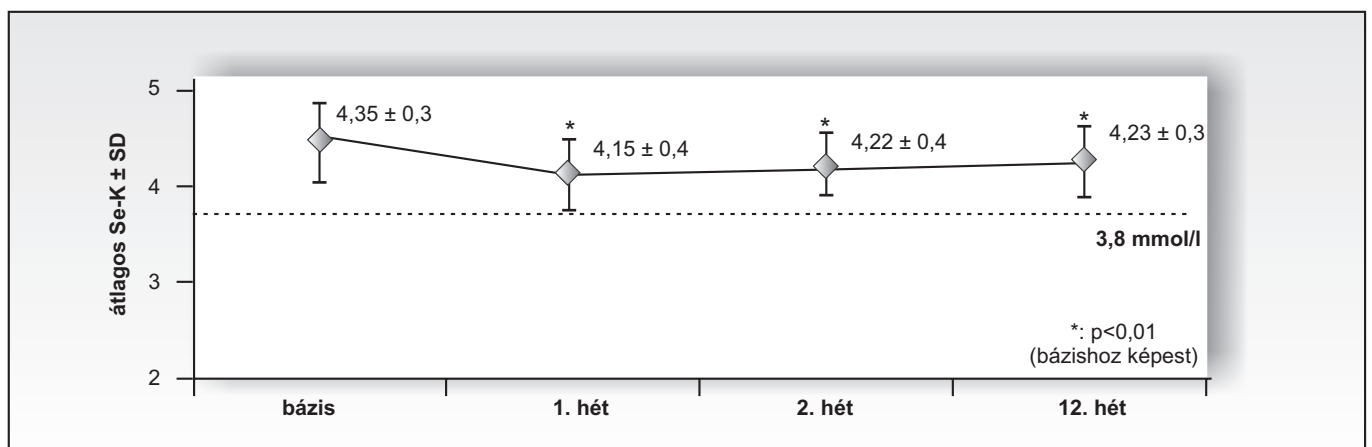
5. ábra. Hatékonyság. ABPM-változók I. – per protokoll populáció

kezelésre megfelelően reagáló betegek arányának változását a vizsgálat ideje alatt a 3. ábra, a különböző mértékben kontrollált betegek arányát a 4. ábra mutatja.

AMBULÁNS VÉRNYOMÁS-MONITOROZÁS Az alapállapotban és a vizsgálat végén ABPM-mel mért értékeket a 5. ábra demonstrálja. A 24 órás átlag, a nappali és az éjszakai átlagok egyaránt szignifikánsan csökkentek indapamid hatásá-

ra, a szívfrekvencia pedig nem változott. A diurnális indexet indapamid nem változtatta meg, a hypertoniás időindex és a hyperbariás impact szignifikáns változását a 3. táblázat tartalmazza.

LABORATÓRIUMI VÁLTOZÓK A rutin kémiai laboratóriumi eredmények a 4. táblázatban találhatóak. Ezekben szignifikáns változást nem tapasztaltunk. A serum káliumszintje



6. ábra. Laboratóriumi változók – ITT populáció (Se-K: átlagértékek változása)

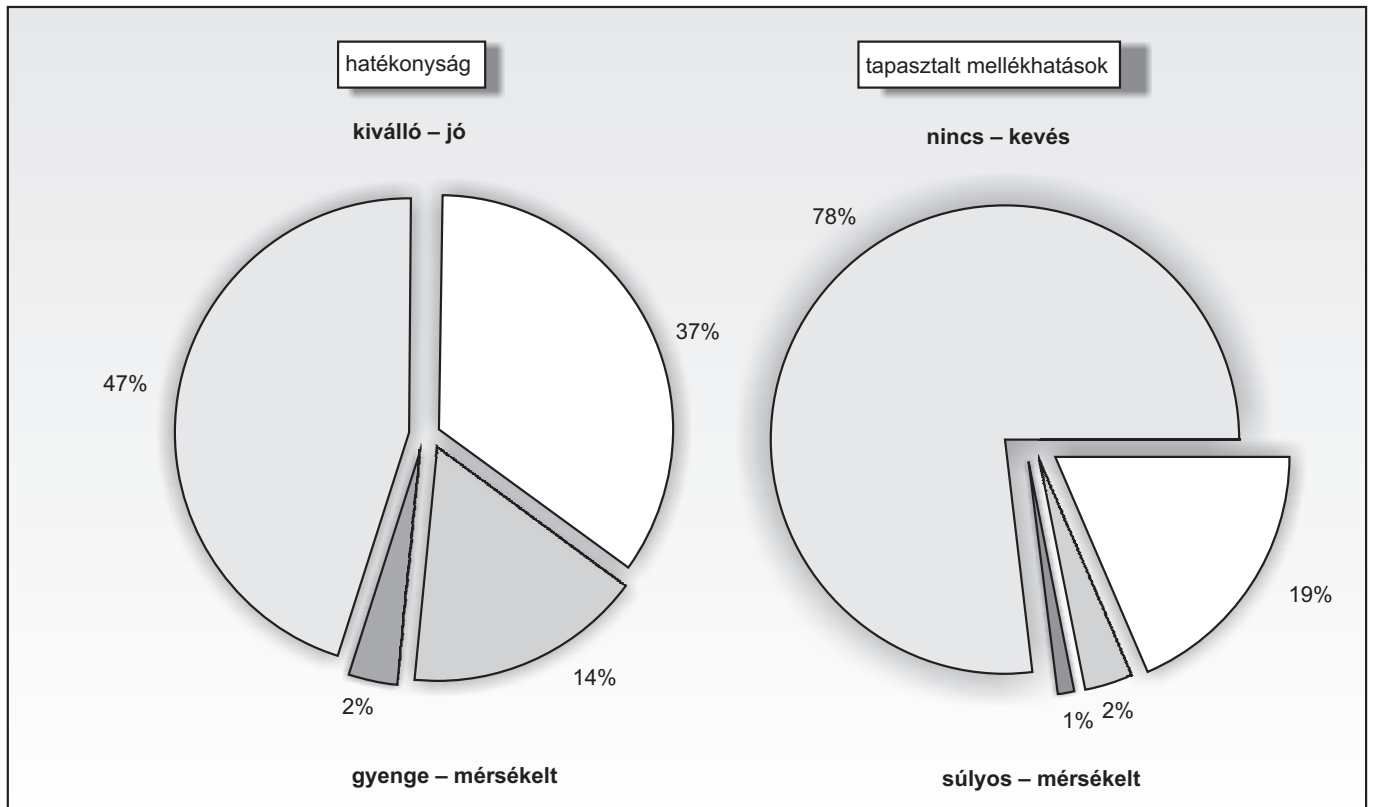
3. táblázat. Hatékonyság. ABPM változók II. – per protokoll populáció

		Bázis átlag ± SEM	12. hét átlag ± SEM	p
Diurnális index	SBP	8,3±0,6	8,3±0,6	NS
	DBP	12,2±0,7	13,0±0,7	NS
Hypertoniás időindex (PTEI) (%)				
24 órás	SBP	77,9±1,3	44,9±2,3	<0,0001
	DBP	48,6±2,2	23,9±1,9	<0,0001
nappali	SBP	74,0±1,5	37,8±2,5	<0,0001
	DBP	50,1±2,5	25,9±2,2	<0,0001
éjszakai	SBP	85,6±1,7	58,5±2,8	<0,0001
	DBP	45,2±2,4	19,0±2,0	<0,0001
Hyperbariás impact (Hgmm x óra)				
24 órás	SBP	392,5±17,1	168,0±14,2	<0,0001
	DBP	126,4±9,4	49,6±5,7	<0,0001

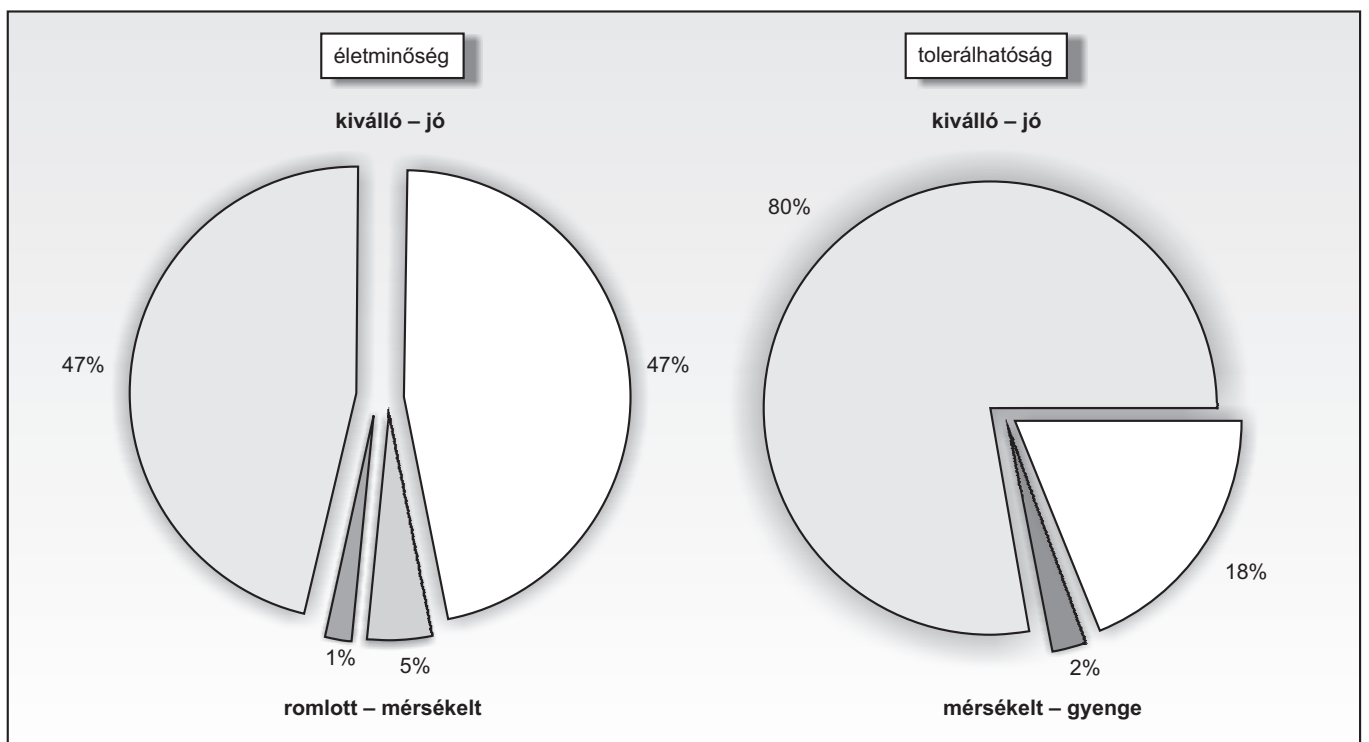
4. táblázat. Laboratóriumi változók I. – ITT populáció

Paraméterek		Bázisérték (átlag±SD)	Relatív változás 4. héten (átlag±SD)	Relatív változás 12. héten (átlag±SD)
Nátrium	mmol/l	140,85 ±2,9	-0,01±2,9	-0,00±0,0
Kreatinin	μmol/l	93,19 ±18,9	0,02±0,1	0,01±0,2
SGPT	u/l	31,36 ±21,9	0,11±0,6	0,07±0,5
Húgysav	μmol/l	306,49 ±98,8	0,12*±0,2	0,14*±0,3
HDL	mmol/l	1,36 ±0,4	0,03±0,2	-0,01±0,2
LDL	mmol/l	3,47 ±1,1	0,03±0,4	0,05±0,4
Összkoleszterin	mmol/l	5,76 ±1,2	-0,01±0,2	-0,02±0,2
Triglicerid	mmol/l	1,93 ±1,2	0,11±0,5	0,14±0,7
Glükóz	mmol/l	5,67 ±1,3	0,06±0,3	0,05±0,3
HbA _{1c}	%	6,33 ±0,9	nincs adat	0,04±0,1

*: p<0,001



7. ábra. A kezelés általános értékelése I. – összes eset. A vizsgáló általános véleménye



8. ábra. A kezelés általános értékelése I. – összes eset. A vizsgáló általános véleménye

indapamid hatására szignifikánsan, de a normális határértékeken belül csökkent (6. ábra), s káliumpótlására csak a betegek 12%-ánál volt szükség az első héten bekövetkezett serumkáliumszint csökkenés miatt.

AZ INDAPAMID-KEZELÉS ÉS A MELLÉKHATÁSOK ÉRTÉKELÉSE A vizsgálok többsége a kezelés hatékonyságát kiválónak (47%), illetve jónak (37%) értékelte. Kellően kísérő tüneteket a betegek 78%-ában nem észleltek, a betegek 19%-ban kevésnek, 1%-ban súlyosnak (vércukorszint-emelkedés) és 2%-ban mérsékeltnek (fáradékonyság, a serum-K változása) minősítették a panaszokat (7. ábra).

A betegek önértékelése életminőségükről és az indapamid tolerálhatóságáról hasonlóan kedvező képet mutatott: életminőségét a betegek 47%-a kiválónak, 47%-a jónak, 5%-a mérsékeltnek, 1%-a romlottnak, az indapamid tolerálhatóságát 80%-a kiválónak, 18%-a jónak, 2%-a pedig mérsékeltnek vagy gyengének minősítette (8. ábra).

MEGBESZÉLÉS Az indapamid a diureticumok csoportjába tartozó antihypertensiv szer, amelynek diureticus hatása az SR formuláció és az 1,5 mg-os napi adag alkalmazásakor szinte nincs. Részben emiatt, részben pedig kedvező metabolikus mellékhatás-profilja miatt kiemelkedik a thiazidok csoportjából.

Hatásában a natriureticus effektusa mellett egyéb, a vérnyomás-csökkenés szempontjából fontos mechanizmusok (enyhe kalciumantagonista, szabad gyökök keletkezését gátló, illetve a keletkezett szabad gyököket lekötő scavenger hatás) is részt vesznek (7, 12). Kiemelkedő és intenzív a balkamra-hypertrophiát gátló effektusa (11), amelynek révén ezt az önállóan elismert rizikófaktort is kedvezően befolyásolja.

Az indapamid saját vizsgálatainkban híganyos vérnyomás-mérővel mért hatékonysága megfelel az irodalmi adatoknak (8, 9, 11). A kedvező külföldi tapasztalatot (10) az általunk végzett ABPM-vizsgálat is megerősíti. Az orvosok minősítését a kezelés hatékonyságáról értékesen egészíti ki a betegeknek a saját életminőségükről és a gyógyszer tolerálhatóságáról alkotott véleménye. Vizsgálatunkban nem alkalmaztunk részletes, az életminőséget sok szempontból jellemző, validált kérdőíveket, csupán egyszerű választásos módszert. Emiatt nem volt lehetséges e tekintetben statisztikai módszerrel bizonyítani tapasztalatainkat, így csupán kvalitatív következtetések levonására nyílt módunk.

Bizonyított tény, hogy a betegek terápiás együttműködése (terápiás compliance) annál jobb, minél kevesebb, illetve enyhébb az alkalmazott gyógyszer mellékhatása, tehát minél jobban tolerálható a gyógyszer (15-17). A diureticumok általában rontják a betegek terápiás együttműködését (18). A hypertonia megfelelő kontrollja (a vérnyomás <140/90 Hgmm) világszerte nagyon rossz, ez hazánkban a Budapesten végzett felmérés szerint 15-27% között van, s megfelelő edukációval 33%-ig javítható (14). A nem megfelelő terápiás kontrollban a rossz betegcompliance kiemelkedő szerepet játszik (1-3). Az a tapasztalatunk tehát, hogy az indapamid-kezeléskor a betegek igen jónak értékelték életminőségüket, ebben a tekintetben is nagy a jelentőségű, hiszen ennek alapján feltételezhető, hogy az indapamid-kezeléskor a jó betegcompliance miatt több beteg folytatja hosszú időn át a kezelést, ami a hypertonia kont-

rolljának javulásához vezethet, s csökkenti a hypertoniás célszervkárosodások gyakoriságát és súlyosságát.

Míndezek alapján megállapíthatjuk, hogy az indapamid értékesen, hiánypótlóan egészíti ki antihypertensiv fegyvertárunkat. A Magyar Hypertonia Társaság 2001-ben közzétett Irányelvei (3) szerint az indapamid elsőként választandó szer a hypertoniás betegek kezelésére, ha balkamra-hypertrophia is jelen van. Irodalmi adatokból ismert, hogy a balkamra-hypertrophia a hypertonia súlyosságától függően, a hypertoniás betegek 30-70%-ában kimutatható (1, 2), így az indapamid alkalmazását hypertoniás betegeink jelentős részénél emiatt is indokoltnak tartjuk.

A hypertoniás betegekben igen gyakoriak a különböző metabolikus eltérések (kóros glükóztolerancia, diabetes mellitus, dyslipidaemia). Az indapamid metabolícusan neutralis, ezért ezen kóros állapotok hypertoniához való társulása vagy a metabolikus syndroma (hypertonia, kóros glükóztolerancia, dyslipidaemia, obesitas) jelenléte esetén is az indapamidot első választandó szerként vehetjük figyelembe.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerzők köszönetüket fejezik ki a betegvizsgálatokat végző munkacsoportoknak. A centrumok névsora a következő:

Centrumok:

Dr. Badacsonyi Katalin	Budapest, Zuglói Eü. Kp.
Dr. Czuriga István	Debrecen, III. Belklinika
Prof. De Châtel Rudolf	Budapest, I. Belklinika
Prof. Édes István	Debrecen, Szív- és Tüdőkórház
Prof. Farsang Csaba	Budapest, Szt. Imre Kórház
Dr. Hegyi Ilona	Győr
Dr. Herczeg Béla	Szolnok
Dr. Hetey Margit	Eger
Prof. Jermendy György	Budapest, Bajcsy Kórház
Dr. Józán-Jilling Mihály	Szekszárd
Dr. Kaló Emil	Miskolc
Dr. Karlóczai Kristóf	Budapest, Orsz. Korányi Int.
Dr. Katona András	Gyula
Dr. Lakatos Ferenc	Békéscsaba
Prof. Lonovics János	Szeged, I. Belklinika
Dr. Matoltsy András	Nagykanizsa
Prof. Nagy Judit	Pécs, Nephrológiai Centrum
Dr. Nagy Lajos	Szombathely
Dr. Nagy Viktor	Budapest, II. Belklinika
Dr. Óze Béla	Cegléd
Dr. Poór Ferenc	Mosonmagyaróvár
Dr. Radnai Béla	Pécs, Megyei Kórház
Dr. Rostás László	Mosdós
Dr. Szabó György	Budapest, BM Kórház
Dr. Szabó Mátyás	Szeged, II. Kórház
Dr. Szegedi János	Nyíregyháza
Dr. Tímár Sándor	Kecskemét, Megyei Kórház
Dr. Tóth Károly	Budapest, Jahn Ferenc Kórház
Dr. Vályi Péter	Csorna
Dr. Vértes András	Budapest, Orsz. Kardiológiai Int.
Dr. Gurzó Mihály	Kecskemét, Megyei Kórház

IRODALOM

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
2. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Hypertension* 1999; 17:151-183.
3. A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5 (S1):1-44.
4. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751- 1756.
5. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl. 10):S5-S14.
6. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al for the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *Brit Med J* 1996; 313:147.
7. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rational use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl.1): 7-12.
8. Asmar R, Amah G, Crisan O, Haddad S. Efficacy and tolerance of indapamide sustained release 1.5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. *Eur. Heart J.* 1999; 1 (Suppl.P):P21-P30.
9. Ambrosioni E, Safar M, Degaute J-P, et al. Low-dose anti-hypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 16:1677-1684.
10. Mallion J-M, Asmar R, Boutelant S, Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 673-678.
11. Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1.5 mg in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(Suppl.1): 21-32.
12. Farsang Cs. Egy új típusú diureticum, az indapamid helye az anti-hypertensiv terapiában. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4:63-70.
13. McClellan KJ, Markham A. Perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg. Fixed low dose combination. *Drugs* 1999; 58:297-302.
14. Farsang C. on behalf of the ECHP team. Effective Control of Hypertension Project of the Hungarian Society of Hypertension. *Eur Soc Hypertension 10th Meeting, Göteborg, 2000.*
15. Garfield FB, Caro JJ. Compliance and hypertension. *Curr Hypertens Reports* 1999; 1:502-506.
16. Statson W.B. Compliance, quality of life, and cost effectiveness. *Curr.Hypertens.Reports* 1999; 1:471-474.
17. Jones JK., Gorkin L, Lian JF, et al. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *Brit Med J* 1995; 311:293-295.
18. Greenberg G, Brennan PJ, Miall WE. Effects of diuretic and beta-blocker therapy in the Medical Research Council Trial. *Am J Med* 1984; 76:45-51.

A vörösvértest membrántranszporterek vizsgálata hypercalciuriában szenvedő gyermekeknél

Investigation of erythrocyte membrane transporters in children with idiopathic hypercalciuria

Kocsis István¹, Vásárhelyi Barna², Héninger Erika², Szabó András¹, Tulassay Tivadar¹, Reusz György¹
Semmelweis Egyetem Budapest, I.sz Gyermekklinika¹, Magyar Tudományos Akadémia és Semmelweis Egyetem
Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport², Budapest

Levelezési cím:

Kocsis István
Semmelweis Egyetem Budapest
I. sz Gyermekklinika
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.

ÖSSZEFOGLALÁS Gyermekkorban számos nephrológiai betegség (vesekövesség, haematuria, enuresis) hátterében ismeretlen eredetű, fokozott kalciumürítés áll. Vizsgálatunk célja az volt, hogy idiopathiás hypercalciuriában vizsgáljuk a kalciumürítésben szerepet játszó aktív sejtmembrán transzportmechanizmusokat (Na/K-ATPáz, Ca-ATPáz működését). Idiopathiás hypercalciuriás gyermekek (13 lány és 11 fiú, életkor: 10,6±4,8 év; átlagos kalcium-ürítés 0,85±,2 mmol/mmol kreatinin) vörösvérsejtjeiben határoztuk meg a Ca²⁺-ATPáz és a Na⁺/K⁺-ATPáz enzim aktivitását. Az eredményeket 30, azonos korú egészséges gyermek adataival vetettük össze. Hypercalciuriásokban a Ca²⁺-ATPáz enzimaktivitás-értékek nem különböztek a kontrollcsoportban mért értékektől (3141±1494 vs. 2953±780 nmol ATP/mg protein/h). Alacsonyabb volt a Na⁺/K⁺-ATPáz aktivitás idiopathiás hypercalciuriásoknál, mint a kontrollcsoportban (2156±836 vs. 3165±467 μmolP/l vörösvértest/h). Feltételezve, hogy a vörösvérsejten mérhető eltérések jellemzik a tubularis transzportfolyamatokban bekövetkező változásokat, adataink alapján idiopathiás hypercalciuriásokban nem a Ca²⁺-ATPáz működése, hanem a csökkent Na⁺/K⁺-ATPáz aktivitás, illetve potenciálisan az amiatt csökkent Na⁺/Ca²⁺ antiporter aktivitás lehet a felelős a fokozott kalciumürítésért.

Kulcsszavak: vörösvértest, Ca²⁺-ATPáz, Na⁺/K⁺-ATPáz, hypercalciuria

SUMMARY The aim of our study was to investigate the alteration of cellular transport mechanisms in idiopathic hypercalciuria. Erythrocyte Ca²⁺-ATPase and Na⁺/K⁺-ATPase activities were measured in children (age: 10.6±4.8 years; 13 girls and 11 boys, mean Ca²⁺ excretion 0.85±0.2 mmol/mmol creatinine) with idiopathic hypercalciuria. In children with hypercalciuria Ca²⁺-ATPase activity was not different from those of control (3141±1494 vs. 2953±780 nmol ATP/mg protein/h) while Na⁺/K⁺-ATPase activity were lower in hypercalciuria (2156±467 vs. 3165±836 μmolP/l erythrocyte/h, p<0.05). Assuming that activity values measured in erythrocyte membrane might reflect those in renal tubules we can speculate that instead of Ca²⁺-ATPase the Na⁺/K⁺-ATPase function is changed in idiopathic hypercalciuria which impairs the activity of Na⁺/Ca²⁺ exchanger.

Key-words: erythrocyte, Ca²⁺-ATPase, Na⁺/K⁺-ATPase, hypercalciuria

BEVEZETÉS A vesében a kalcium visszaszívódása a tubulus egész hosszában történik. A glomerulusfiltratumból a kalcium-visszaszívás elsősorban a tubulusok proximális szakaszán megy végbe, míg a distalisabb szakaszon kisebb hányad reabszorbeálódik. A proximális szakaszon a kalcium nagyobb része passzív módon paracellulárisan szívódik vissza, elsősorban az osmotikus viszonyok hatására. Ezen a szakaszon aktív transzporttal a filtrált Ca^{2+} -nak csak kb. 15–20 százaléka szívódik vissza (1).

A distalis nephronszakaszon a visszaszívás szinte kizárólagosan aktív transzport útján történik. Ide a glomerulusfiltratumban lévő kalciumnak megközelítőleg csak 10%-a jut el. A kalcium a filtratumból az epithelialis sejtek apicalis felületén lévő kalciumcsatornákon keresztül passzív transzport révén kerül a tubulussejtbe, míg a basa lis részen a Ca^{2+} -ATPáz aktív transzport révén és a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiporter a Na^+/K^+ -ATPáz révén fenntartott transzmembrán Na^+ -gradiens energiája segítségével juttatja ki a sejtekből az iont (2). A transzport-fehérjék csökkent működése miatt csökkenhet a filtratumból a kalcium visszaszívása, és így nőhet a vizelettel ürített kalcium mennyisége.

Hypercalciuriában nő a vizelettel ürített kalcium mennyisége. Az esetek jelentős hányadában ennek okát nem sikerül megállapítani. Az idiopathiás hypercalciuria családi halmozódása felveti, hogy a jelenség hátterében genetikai eltérések fordulhatnak elő (3, 4). Ezek a genetikai eltéréseken alapuló változások feltételezhetően a szervezet más sejtjeiben is megjelennek. *Bianchi és mtsai* 1989-ben végzett vizsgálatukban azt találták, hogy felnőtt hypercalciuriásokban a vörösvértest-membrán Ca^{2+} -ATPáz enzim működése megváltozik (5). Adatok arra vonatkozóan azonban még nincsenek, vajon idiopathiás hypercalciuriában szenvedő gyermekekben is változik-e a Ca^{2+} -ATPáz enzim működése. Az sem ismert, hogy a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter aktivitását meghatározó Na^+/K^+ -ATPáz működésében van-e változás.

Célkitűzésünk volt, hogy megvizsgáljuk: az idiopathiás hypercalciuriában szenvedő gyermekekben eltér-e a vörösvérsejt-membránban a Ca^{2+} -ATPáz aktivitása egészséges gyermekekhez viszonyítva és hogyan változik a betegségben a Na^+/K^+ -ATPáz aktivitása.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK Vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem I. sz Gyermekklinika Nefrológiai járóbeteg-rendelésén gondozott idiopathiás hypercalciuriában szenvedő gyermekeket vontuk be. A vizsgálatba olyan, idiopathiás hypercalciuriás betegek kerültek ($n=24$; életkor: $10,6\pm 4,8$ év), akiknek a vizeletében a vizsgálatok idején a kalcium/kreatinin hányados meghaladta a $0,6$ mmol/mmol-t (átlagos kalciumürítés $0,85\pm 0,2$ mmol/mmol). Ezeknél a betegeknél a hypercalciuria mellett nem diagnosztizáltak olyan kóros állapotot, mely befolyásolta volna a vizelettel ürített kalcium értéket.

A betegek a vizsgálatot megelőzően kerültek a magas diétás kalcium- és fehérjebevitelt és a túlzott konyhasó-fogyasztást. A betegek a vizsgálatot megelőzően nem szedtek kalciumháztartást befolyásoló gyógyszert.

A kontrollcsoportot kisebb sebészeti beavatkozás miatt felvételre került, egyébként egészséges és nem hypercalciuriás

gyermekek alkották ($n=30$, átlag életkor: $10,0\pm 6,3$ év, átlagos kalciumürítés $0,350,05$ mmol/mmol Ca^{2+} /kreatinin). A vizsgálatához szükséges mintát a rutin laboratóriumi vizsgálatához levett vérből vettük ki.

MÓDSZEREK

Ca^{2+} -ATPáz enzim aktivitás vizsgálat. A 200 μl alvadásgátolt vérből tisztított vörösvérsejtmembrán-preparátumot készítettünk (6). A preparátumok fehérjetartalmát bovin szérumból albuminra vonatkoztatva adtuk meg (7). A mintákat a méréséig -80 °C-on tároltuk.

A vörösvérsejtmembrán-preparátumból spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg a Ca^{2+} -ATPáz enzimaktivitását.

Kalmodulin stimulálta Ca^{2+} -ATPáz aktivitás meghatározása tisztított vörösvérsejt-membránban. Az enzimaktivitást kalcium és kalmodulin jelenlétében, illetve hiányában észlelt ATP-bomlás alapján határoztuk meg kapszolt reakcióval Hitachi 704 klinikai kémiai automatán (8).

A Ca^{2+} -ATPáz aktivitást 2 mmol/l CaCl_2 és 1 mg/l kalmodulin (Boehringer, Mannheim, Germany, egyéb vegyszerek: Sigma, St. Louis, LA) jelenlétében, illetve hiányában mért NADH-oxidáció különbség alapján határoztuk meg.

Na^+/K^+ -ATPáz aktivitás meghatározása detergenssel előkezelt vörösvérsejt-membránban. A Na^+/K^+ -ATPáz aktivitást detergenssel előkezelt vörösvérsejtekben határoztuk meg *Kazenov és mtsai* módszerével határoztuk meg, melyhez Boehringer UV Phosphor kivet használtunk (9). A mérés Hitachi 704-es klinikai kémiai automata segítségével történt.

Statisztikai analízis. Az egyes csoportok közötti különbséget kétmintás t-próbával elemeztük. Az egyes változók közötti összefüggés mértékét lineáris regresszióval vizsgáltuk. Adatainkat átlag \pm szórás formájában adtuk meg. A $p<0,05$ tekintetűk statisztikailag szignifikánsnak.

Etikai engedély. Méréseinket a klinikailag indokolt vizsgálatokra levett vérmintákból végeztük, ezért a vizsgálati alanyoktól nem kellett többlet vérmennyiséget levenni: munkánkat az intézet Etikai Bizottsága hagyta jóvá.

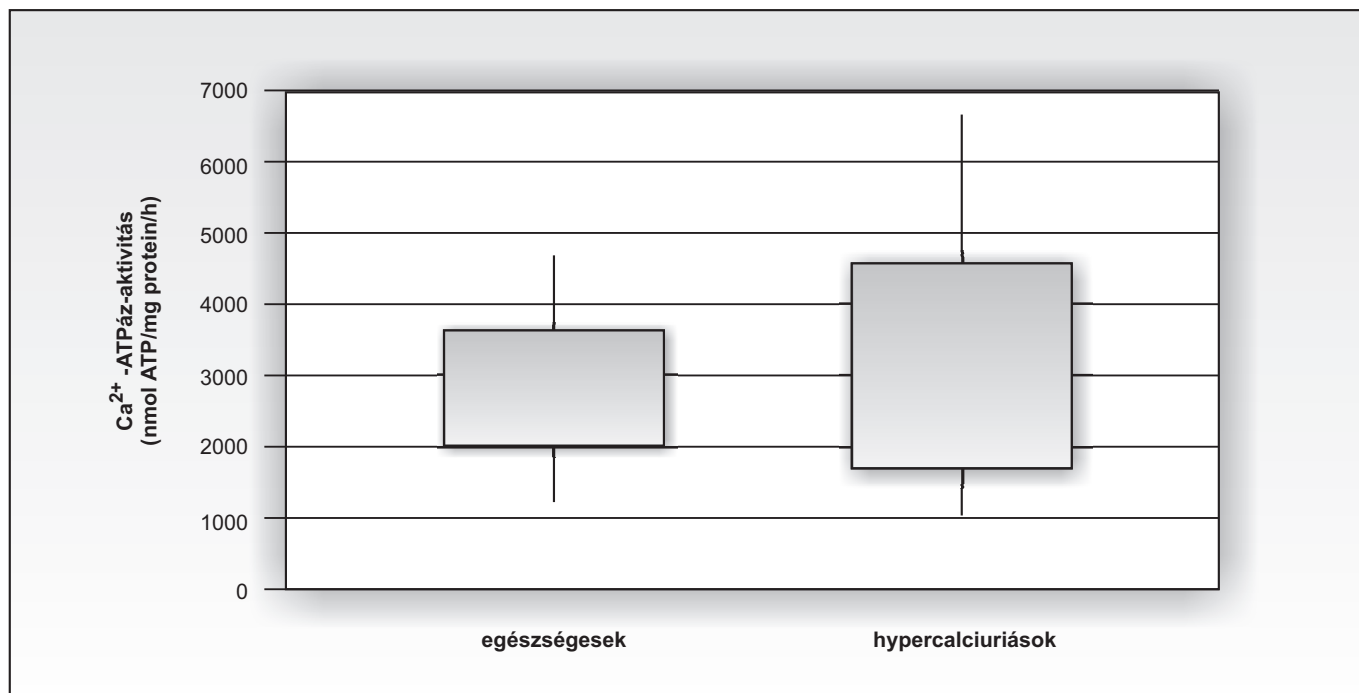
EREDMÉNYEK A hypercalciuria kritériumának megfelelően a hypercalciuriás csoportban minden gyermeknek magasabb volt $0,6$ mmol/mmol Ca^{2+} /kreatininél a vizeletben a kalcium-kreatinin hányados.

A kontrollcsoportban mért Ca^{2+} -ATPáz aktivitás nem tért el a hypercalciuriás csoportban észlelt értékektől (2953 ± 780 vs 3141 ± 1494 nmolATP/mg protein/h) (1. ábra). A betegeknél a vizeletben mért Ca^{2+} /kreatininértékek nem mutattak összefüggést az enzimaktivitás értékekkel ($y = 51x + 3002$, $r=0,014$, NS)

Jelentősen alacsonyabb volt azonban a hypercalciuriás gyermekek Na^+/K^+ -ATPáz aktivitása a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (3165 ± 839 vs 2156 ± 467 μmol P/l vörösvérsejt/h; $p<0,05$) (2. ábra).

Nem volt kapcsolat a betegek életkora, a neme és a vizsgált paraméterek között.

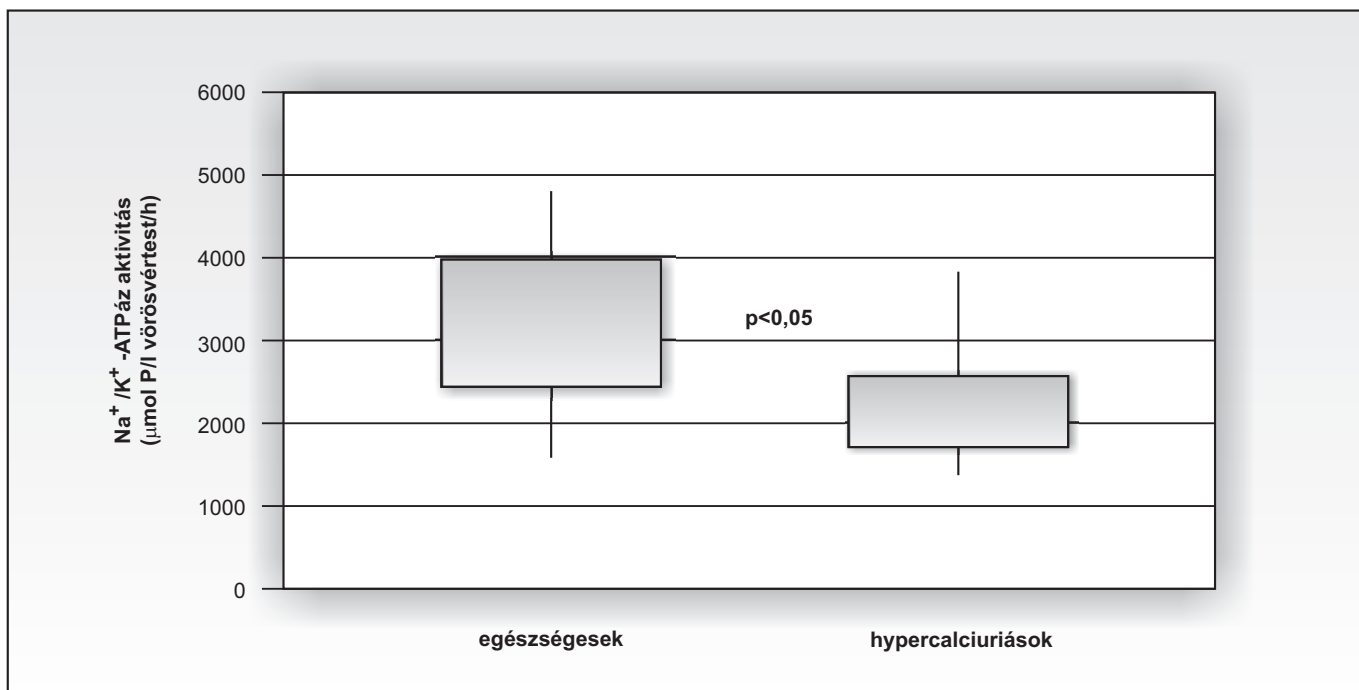
MEGBESZÉLÉS A vesében a kalcium aktív transzport mechanizmusokkal elsősorban a nephron distalis szakaszán abszorbeálódik. Itt a vesetubulusok sejtjeinek apicalis részén a filtratumból bejutott kalciumot a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter és a



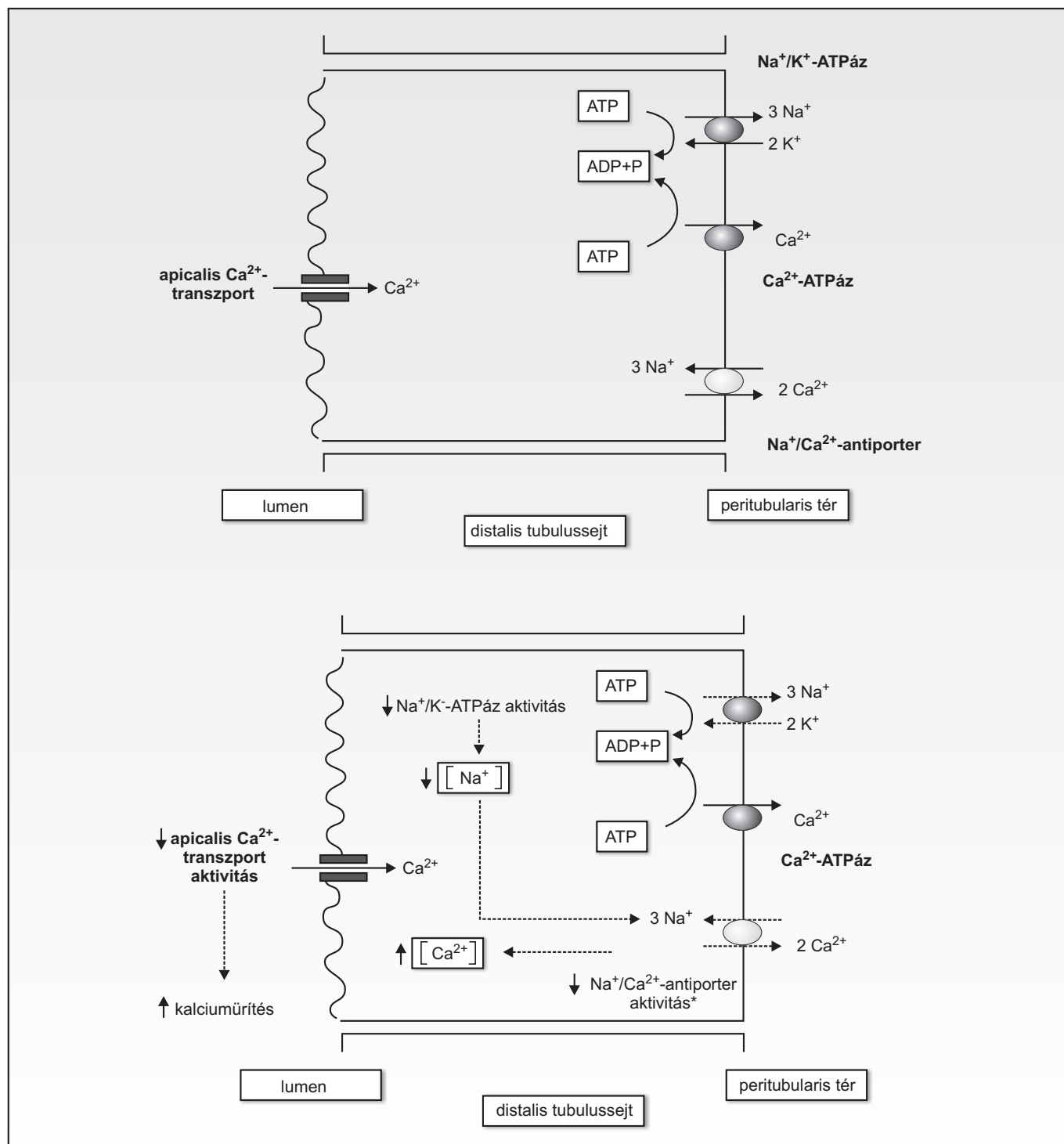
1. ábra. Plasmamembrán Ca^{2+} -ATPáz enzimaktivitás egészséges és hypercalciuriás gyermekekben [átlag \pm szórás, minimum és maximum érték (nmolATP/mg protein/h)]

plasmamembrán Ca^{2+} -ATPáz juttatja ki az extracelluláris térbe a basális membránon keresztül. A Ca^{2+} -ATPáz a tubulussejt Ca^{2+} -koncentrációjának szabályozása révén közvetve hat az apicalis felszínen történő Ca^{2+} -felvételre, ezáltal a filtrátum kalciumkoncentrációjára.

A tubulushámsejt basális membránján elhelyezkedő Na^+/K^+ -ATPáz enzim közvetve befolyásolja a vizelettel ürülő kalcium mennyiségét. Az általa létrehozott intra- és extracelluláris tér közötti Na^+ -gradiens szolgáltatja az energiát a tubulussejtből kalciumot eltávolító másik transzporter, a



2. ábra. Na^+/K^+ -ATPáz enzimaktivitás egészséges és hypercalciuriás gyermekekben [átlag \pm szórás, minimum és maximum érték ($\mu\text{mol P/I}$ vörösvértest/h)]



3. ábra. **Fent:** A vese distalis tubulushámsejt Ca^{2+} transzporterei. Az apikális transzport mechanizmusokon keresztül a tubulus lumenből bejutott Ca^{2+} -ot az ATP bontó Ca^{2+} -ATPáz és a Na^+/K^+ -ATPáz létrehozta iongrádiens révén a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiporter távolítja el a peritubuláris tér felé.

Lent: A gyermekkori idiopathiás hypercalciuria hipotetikus mechanizmusa (a szaggatott nyíl csökkent enzimaktivitásra utal; *: a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiporter enzimaktivitásának változása csak hipotetikus)

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter számára. Teoretikusan, amennyiben csökken a Na^+/K^+ -ATPáz működése által kialakult Na^+ -gradiens, csökken a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter által eltávolított

Ca^{2+} mennyisége is. A magasabb intracelluláris Ca^{2+} gátolja a tubulus lumene felőli Ca^{2+} -felvételt, és így több Ca^{2+} fog ürülni a vizelettel.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk, idiopathiás hypercalciuriás gyermekekben változik-e a sejtmembrán P típusú ATPázainak működése és ez vezet-e a fokozott kalciumürítéshez.

A Ca^{2+} -ATPáz és a Na^+/K^+ -ATPáz enzim aktivitását az irodalomban elsőként határoztuk meg idiopathiás hypercalciuriás gyermekekben. Vizsgálatunk eredményeinek értékelésénél azonban figyelembe kell venni azt a tényt, hogy vizsgálatainkat az egyetlen, gyermekek esetében rendelkezésre álló mintán: vörösvértesteken mértük. Az, hogy a vörösvértest-transzport-aktivitás milyen mértékben jellemzi a vesetubulussejtekben zajló folyamatokat, nem ismert. Feltételezve azonban, hogy az idiopathiás hypercalciuria kialakulásában gyermekkorban genetikai faktorok is közrejátszanak, és hogy ezek hatása a transzportfolyamatok befolyásolásán keresztül minden sejtben valamilyen mértékig megjelenik, eredményeink bizonyos szinten jellemezhetik a tubulussejtek kalciumtranszportját.

Vizsgálatunk során nem mértük a Ca^{2+} sejtől való eltávolításában ugyancsak közreműködő másik enzim, a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter működését, mert a rendelkezésre álló vörösvértestben ez az enzim nem expresszálódik (10, 11).

Eredményeink alapján gyermekkori idiopathiás hypercalciuriában a Ca^{2+} -ATPáz enzim aktivitása nem változik. Ez ellentmond *Bianchi és mtsai* megfigyelésének. Ők felnőtt hypercalciuriásoknál és családtagjaiknál fokozott Ca^{2+} -ATPáz aktivitást mértek (5). A különbség oka adataink alapján nem egyértelmű. Az általunk vizsgált csoportokban a Ca^{2+} -ATPáz enzimaktivitás-értékek a *Bianchi* munkacsoport kontrollcsoportjában mért értékeknek feleltek meg. Eredményeink felvetik, hogy talán a gyermekkorban jelentkező idiopathiás hypercalciuria patomechanizmusa a felnőttkoritól eltérő.

A változatlan Ca^{2+} -ATPáz aktivitás azt valószínűsíti, hogy a hypercalciuria kialakulásáért gyermekkorban nem ennek a transzportmechanizmusnak megváltozása a felelős. Mivel a Ca^{2+} -ATPáz mellett a renális Ca^{2+} -reabsorpcióban a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiport is szerepet játszik, adataink felvetik annak lehetőségét, hogy nem a Ca^{2+} -ATPáz, hanem a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter aktivitásának a csökkenése okozza a fokozott kalciumürítést (3. ábra). Ezt megerősítik a Na^+/K^+ -ATPáz enzim aktivitásának mérésekor kapott eredmények is. Kimutattuk, hogy a hypercalciuriás gyermekekben a Na^+/K^+ -ATPáz aktivitása alacsonyabb, ami közvetve – a csökkenő Na^+ -gradiensén keresztül a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ transzport sebességének csökkenéséhez vezethet. A $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiporter aktivitásának csökkenése pedig magyarázhatja a vizelettel ürülő magasabb kalciumszintet. Mivel azonban a vörösvértestben $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiporter nincs, hipotézisünk az általunk használt rendszeren nem igazolható.

Eredményeinket *összefoglalva* tehát a Ca^{2+} -ATPáz aktivitás változása nem mutatható ki idiopathiás hypercalciuriában szenvedő gyermekek vörösvértest membránjában. A Na^+/K^+ -ATPáz aktivitás esetében észlelt különbségek arra utalnak, hogy a gyermekkori hypercalciuria létrejöttének hátterében az enzim aktivitásának változása állhat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Munkánkat az OTKA F032024, T31850-31986-23850, ETT 299-032/20 TET 5/98 és FKFP606 sz. pályázatok támogatták. Az enzimaktivitás mérésekre a Heim Pál Gyermekkorház Központi Laboratóriumában került sor; dr. Szabó Teréz főorvos segítségét ezúton is köszönjük. Dr. Vásárhelyi Barna Bolyai János Kutatási ösztöndíjas.

IRODALOM

1. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells *Am J Physiol* 1993; 264:F181-98
2. White KF, Gesek FA, Nesbitt T, Drezner MK, Friedman PA. Molecular dissection of Ca^{2+} efflux in immortalised proximal tubule cells. *J Gen Physiol* 1997;109:217-228.
3. Coe FL, Parks JH, Moor ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; 300:337-340.
4. Méhes K, Szelidy Z. Autosomal dominant inheritance of hypercalciuria *Eur J Pediatr* 1980; 133:239-42
5. Bianchi G, Vezzoli G, Cusi D, et al. Abnormal red-cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1988; 319:897-901.
6. Vásárhelyi B, Szabó T, Vér A, Tulassay T. Application of the measurement of Na^+/K^+ -ATPase activity on a Hitachi 704 automatic analyzer. *Clin Chem* 1997; 43:1986-1987.
7. Watanabe N, Kamei S, Ohkubo A et al. Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. *Clin Chem* 1986;32:1551-1554.
8. Kocsis I, Vásárhelyi B, Héninger E, Vér Á, Tulassay T. Expression and Activity of the Ca^{2+} -ATPase Enzyme in Human Neonatal Erythrocytes *Biol Neonate* 2001; 80:215-218.
9. Vásárhelyi B Szonyi L, Tulassay T. Altered lipid composition and enzyme activities of erythrocyte membranes in hepatic cirrhosis. *Metabolism* 1996; 45:667.
10. Engelmann B. Calcium homeostasis of human erythrocyte and its pathophysiological implications. *Klin Wochenschr* 1991;69:137-142.
11. Brugnara C. Erythrocyte transport physiology *Curr Opin Hem* 1997; 4:122-127.

A pulzusnyomás változása normotoniás egyéneknél és hypertoniás betegekben

Pulse pressure in normotensive volunteers and in patients with hypertension

Horváth Henrik Csaba, Barna István
Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:
Horváth Henrik Csaba
Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika,
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

ÖSSZEFOGLALÁS Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a pulzusnyomás mind a cardiovascularis morbiditás, mind a cerebro- és cardiovascularis mortalitás önálló rizikófaktora. Szerzők normotoniás egyéneknél ($n=738$) kezeletlen ($n=401$) és kezelt essentialis ($n=2299$), valamint renalis eredetű ($n=230$) hypertoniás betegek ABPM-mel meghatározott pulzusnyomás értékeit elemezték az életkor, a nem és az antihypertensív kezelés függvényében. Emellett vizsgálták a diurnális index és a pulzusnyomás kapcsolatát.

A pulzusnyomás az életkortól, nemtől függő cardiovascularis paraméter. Hypertoniás betegek pulzusnyomás értéke minden korcsoportban szignifikánsan magasabb, mint normotoniában. A pulzusnyomás életkortól függő változását elsősorban a diastolés vérnyomás határozza meg. Nem volt szignifikáns különbség a nappali és éjszakai pulzusnyomásértékek között. Szignifikáns negatív összefüggést találtak mindkét nemből a pulzusnyomás és a diurnális indexérték között. További vizsgálatok szükségesek a különböző vérnyomás-csökkentő szerek pulzusnyomásra kifejtett hatásának megismeréséhez.

Kulcsszavak: pulzusnyomás, diurnális index, ABPM

SUMMARY Recent studies have shown that pulse pressure is one of the strongest predictors of coronary heart disease, cardiovascular and cerebrovascular mortality. To characterize the changes of pulse pressure with age, gender, and antihypertensive treatment the authors evaluated pulse pressure data assessed by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) from 3668 subjects (2161 women and 1507 men) with normotension ($n=738$), untreated essential hypertension ($n=401$), treated essential hypertension ($n=2299$), and renal hypertension ($n=230$) in a cross-sectional analysis. In addition, the possible correlation of diurnal index with pulse pressure was also investigated.

The results show a gender-related association of pulse pressure with age and significant higher values of pulse pressure in patients with hypertension independently from age. The evaluation suggests that the age-related pulse pressure is mainly determined by the diastolic blood pressure. No significant difference was found between daytime and nocturnal pulse pressure values. A strong negative correlation was recognized between diurnal indices and pulse pressure. Further investigations should evaluate the pulse pressure-lowering effect of various antihypertensive drugs.

Key-words: pulse pressure, diurnal index, ambulatory blood pressure monitoring

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2001; 6 (1):55–63.

BEVEZETÉS A cardiovascularis halálozás Magyarországon a vezető halálok, ennek egyik legfontosabb rizikótényezője a magasvérnyomás-betegség. A systolés és diastolés vérnyomás különbsége a pulzusnyomás (PNY), melyet a kamrai ejectio, a

nagyerek viscoelasticus tulajdonságai (rugalmasságának változása) és a perifériás érellenállás határozza meg. Az elmúlt években több irodalmi adat szól az emelkedett pulzusnyomás és a cardiovascularis történések gyakoriságának összefüggé-

séről mind normotoniás (1), mind hypertoniás egyénekben (2, 3). Egyéb cardiovascularis rizikótényezőktől függetlenül a PNY emelkedése az acut myocardialis infarctus és ennek következtében bekövetkező halálozás, valamint a reinfarctus előfordulási gyakoriságát növelte (4, 5). 65 év feletti betegek körében vizsgálták a pulzusnyomás és a szívelégtelenség összefüggését. Az emelkedett pulzusnyomás a chronicus szívelégtelenség kialakulását (6) és ehhez társuló halálozást jelezte elő. (7). Csökkent balkamra-funkció esetén a pulzusnyomás nagyobb szignifikanciával határozta meg a túlélést, mint a systolés vagy a diastolés magas vérnyomás (8). Szoros összefüggés volt kimutatható az emelkedett pulzusnyomás és a cerebrovascularis események gyakorisága között is. A pulzusnyomás a carotisstenosis kialakulásának és a cerebrovascularis történések független rizikófaktorának bizonyult. A SHEP-vizsgálatban (Systolic Hypertension in the Elderly Program) a pulzusnyomás minden 10 Hgmm-es emelkedése a stroke előfordulásának 11%-os és az összhálozás 16%-os növekedését eredményezte (9). Az emelkedett pulzusnyomás és a microalbuminuria között talált összefüggés indirekt jele lehet az atheroscleroticus macroangiopathia és a renalis microvascularis elváltozások közötti kapcsolatnak (10).

Vizsgálatunk elsődleges célja normotoniás egyénekben valamint kezeletlen és kezelt essentialis, továbbá kezelt renalis hypertoniás betegekben az ABPM-mel meghatározott pulzusnyomás értékelése volt. A keresztmetszeti vizsgálat során összefüggést kerestünk a pulzusnyomás és az életkor, a nem, az antihypertensiv kezelés, valamint a napszaki vérnyomás-ingadozást jelző – ugyancsak ismert önálló cardiovascularis rizikótényező – a diurnalis indexek között.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK Vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika ABPM laboratóriumában monitorozott 3668 egyén (2161 nő és 1507 férfi) adatait értékeltük. A vizsgálatban minden beteg esetében csak az első alkalommal történt monitorozás során nyert adatokat használtuk fel.

3668 beteg		
2161 Nő		1507 Férfi
440	normotoniás	298
1721	hypertoniás	1209
172	kezeletlen EH	229
1433	kezelt EH	866
116	renalis	114

1. ábra. A vizsgálatban szereplő egyének száma a különböző vizsgálati csoportokban

A betegek átlagéletkora $53 \pm 15,7$ év (15–94). A monitorozás során nyert vérnyomásértékek alapján külön értékeltük nemek szerint a normotoniás egyének ($n=738$) és a hypertoniás betegek adatait (1. ábra). A hypertoniás csoportban külön értékeltük a kezeletlen essentialis hypertoniás ($n=401$), a kezelt essentialis hypertoniás ($n=2299$), valamint a kezelt renalis eredetű hypertoniás ($n=230$) betegeket. Normotoniásnak tekintettük azokat az egyéneket, akik ABPM-mel mért nappali átlagvérnyomása nem haladta meg a 135/85 Hgmm-t, éjszakai vérnyomását 120/70 Hgmm alatt volt. Hypertoniát a nappali 140/90 Hgmm, éjszaka a 125/75 Hgmm feletti átlagvérnyomások esetén diagnosztizáltunk (11).

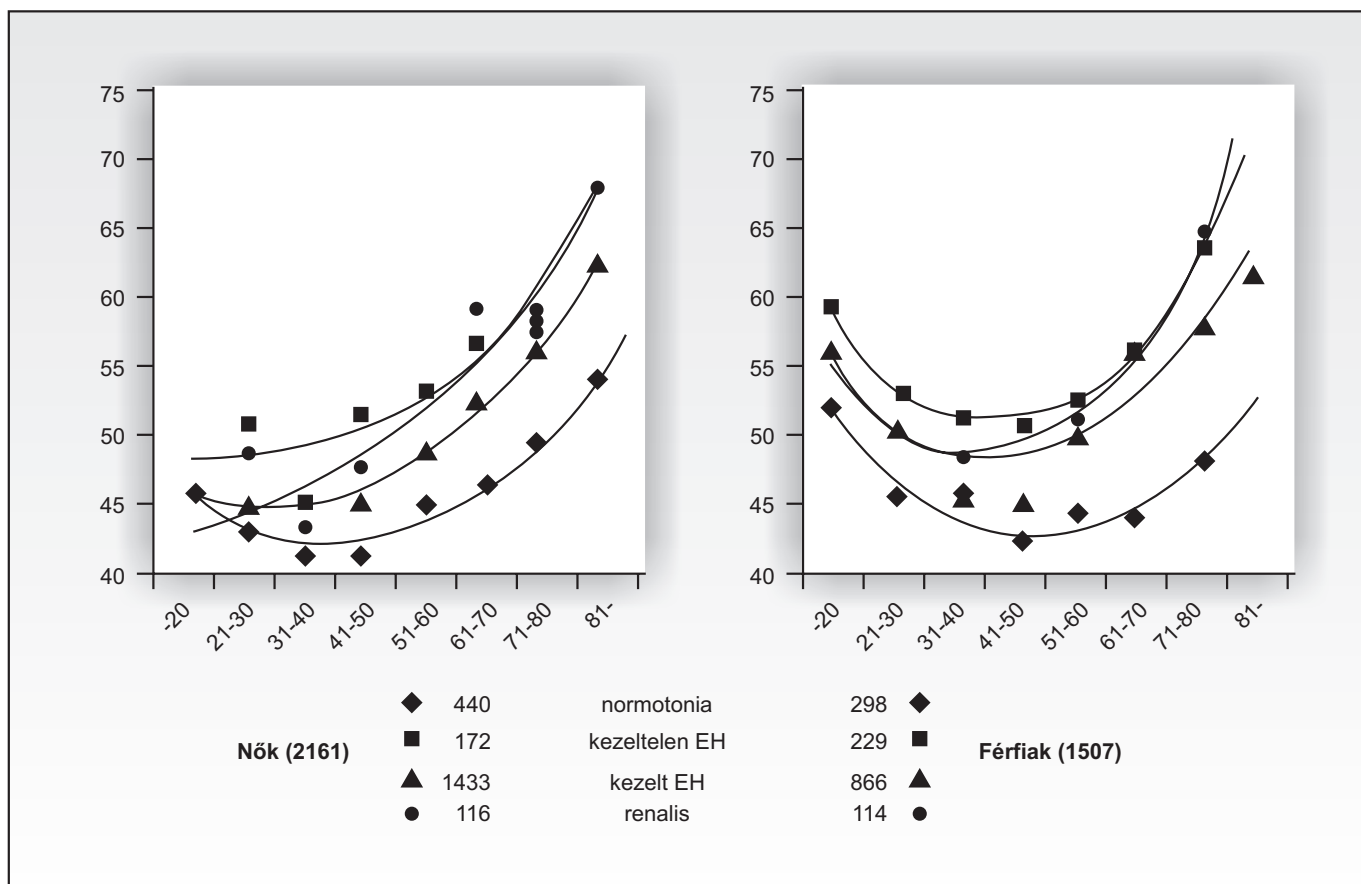
A 24 órás vérnyomás-monitorozást a nemzetközi előírásoknak megfelelően hitelesített Meditech ABPM 04 készülékkel végeztük (12). A készülék a nappali órákban 20, éjszaka 30 percenként mérte a vérnyomást, az aktív és passzív időszakot az eseménynapló, illetve a beteggel történő közös konzultáció alapján állítottuk be.

A statisztikai számításokat Excel program segítségével kétmintás t-próbával, illetve lineáris regresszió analízissel végeztük.

EREDMÉNYEK Mind a nappali, mind az éjszakai pulzusnyomás minden vizsgált csoportban jellegzetes lefutású volt, mely az életkorral sajátságos összefüggést mutatott. Az életkori változás a két nemben eltérő (2. ábra).

Nők esetén J alakú görbe látható, a fiatal felnőttkortól észlelt enyhe pulzusnyomás-csökkenést a 30. életévtől kezdődően gyors emelkedés váltja fel. Férfiak esetén a görbe U alakú, a 40. életévig erőteljesen csökken, majd hasonló mértékben emelkedik. Fiatal felnőttkorban (30 év alatt) a nők pulzusnyomásértéke szignifikánsan alacsonyabb, mint férfiakban, a nemek közti különbség 40 év körül kiegyenlítődik. A hypertoniás betegek pulzusnyomás-értékei szinte minden életkorban szignifikánsan magasabbak, mint a normotoniásoké. A szignifikancia mértéke a kezeletlen essentialis és a renalis hypertoniás betegcsoportban kifejezettebb (1. táblázat). Az éjszakai pulzusnyomás mindkét nemben, minden vizsgált csoportban kissé (nem szignifikáns mértékben) alacsonyabb, és ugyanazon összefüggéseket mutatja, mint a nappali pulzusnyomás (3. ábra). A két nemben a pulzusnyomás értéke fiatal felnőttkorig szignifikánsan különbözik, ezt követően a férfiak és nők közötti különbség megszűnik (4. ábra). A kezelt hypertoniás csoport pulzusnyomásértéke szignifikánsan magasabb a normotoniás és szignifikánsan alacsonyabb a kezeletlen essentialis hypertoniás csoport értékeinél szinte minden életkorban és mindkét nemben. A különböző vérnyomáscsökkentő szerek pulzusnyomást befolyásoló hatásában szignifikáns különbség nem volt kimutatható (5. ábra).

Az összefüggés-vizsgálatok során felmerült a kérdés, mi magyarázhatja a pulzusnyomás változásait az életkor előrehaladtával. Elemeztük a systolés és diastolés vérnyomásértékeket nemek szerint a vizsgált csoportokban az életkor függvényében (6. ábra). A systolés vérnyomásérték az életkor előrehaladtával igen enyhe emelkedést mutat mindkét nemben minden vizsgált csoportban. A diastolés vérnyomás esetén a fiatal felnőttkorig tartó emelkedés után nők esetében a 30., férfiaknál a 40. életévtől kezdődően csökkenés következik be. Nők esetében a diastolés vérnyomás csökkenése kifejezet-



2. ábra. A nappali pulzusnyomás a különböző korcsoportokban nemek szerint

tebb, bár szignifikáns különbség nem mutatható ki a nemek között. A fentiekből kitűnik, hogy a pulzusnyomás életkortól függő változását elsősorban a diastolés vérnyomás határozza meg.

Korábbi vizsgálatainkban a diurnális indexértékek több összefüggését elemeztük (13-16). Jelen vizsgálatunkban szoros szignifikáns negatív összefüggést mutattunk ki a pulzusnyomás és a diurnális indexértékek között mindkét nemben; az összefüggés az éjszakai pulzusnyomás esetén volt kifejezettebb (2. táblázat).

A vizsgált csoportokban a diurnális indexértékek változása szinte tükörképe a pulzusnyomás változásnak (nők esetén kifejezettebb), minden vizsgált csoportban (7. ábra). Figyelemre méltó jelenség, hogy a diurnális index görbék és a pulzusnyomás görbék kereszteződése miként tolódik a fiatalabb kor irányába a különböző vizsgált csoportokban.

MEGBESZÉLÉS A pulzusnyomást meghatározó vérnyomásértékek jellegzetes változást mutattak az életkor függvényében. A diastolés vérnyomás csökkenése az életkor előrehaladtával a nagyerek falában végbemenő „öregedési” folyamat magyarázható. A kollagénrostok normális körülmények között is észlelhető felszaporodása, a kalcium lerakódása, valamint az elasticus rostok elvékonyodása és töredezése következtében a nagy erek rugalmassága csökken (17, 18). A

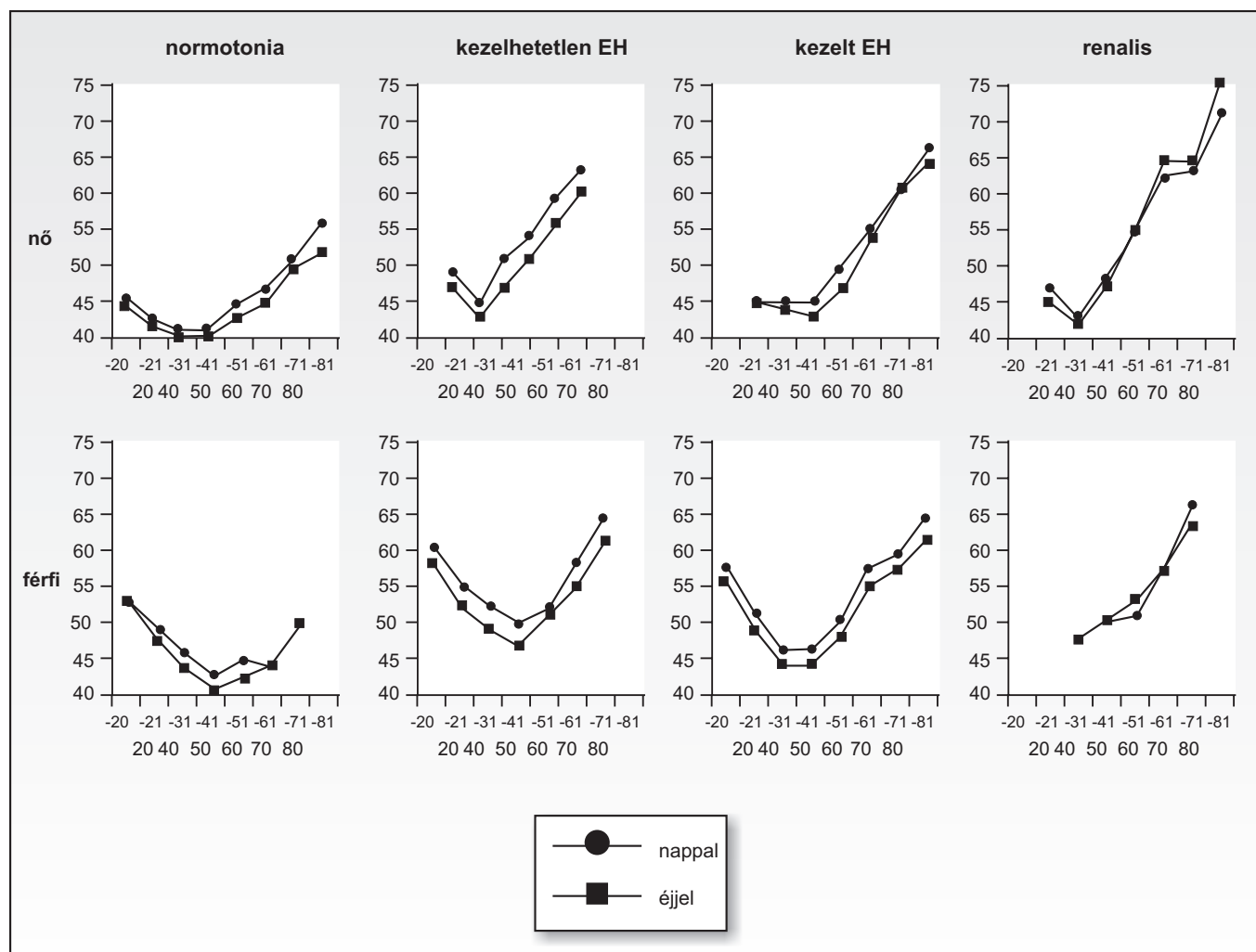
systole során a merevebb nagyerekbe juttatott vérmennyiség nagyobb része terelődik tovább a kisebb erekbe, így a systole végén a nagyerekben maradt kisebb térfogat miatt a diastolés nyomás csökken. Az életkor előrehaladtával kialakuló diastolés vérnyomás csökkenése a coronariakeringés csökkenése révén az acut myocardialis történések kialakulását segítheti elő. A systolés vérnyomás életkorral párhuzamos lassú lineáris emelkedése és a diastolés nyomás észlelt emelkedése, majd csökkenése a cardiovascularis rendszerben lejátszó két hemodinamikai változással hozható összefüggésbe. Az emberi élettartam 3–4. évtizedében a perifériás érellenállás növekszik, a 4. évtizedtől kezdődően a nagyerek rugalmasságának csökkenése kerül előtérbe. A fenti folyamatok következtében a pulzusnyomás jellegzetes életkortól függő változást mutat: nőknél a 3. évtizedig, férfiaknál a 4. évtizedig tartó csökkenést emelkedés váltja fel.

A korábban elfogadott elmélettel szemben a Framingham Study (sok ezer fő részvételével végzett több évtizedes utánkövetéses vizsgálat eredményei) alapján a pulzusnyomás ezen jellegzetes változását elsősorban a diastolés vérnyomás határozta meg (19). Saját keresztmetszeti vizsgálatunk is ezt erősíti meg.

A nagyerek rugalmasságát genetikai tényezők is befolyásolhatják. Egyrészt a vérnyomás szabályozásán keresztül (pl. angiotenzinokvertáló enzim (ACE) gén, angiotenzinreceptor (AGTR) gén, endothelialis nitrogén-oxid-szintáz (ENOS) gén

1. táblázat. A hypertóniás betegcsoportokban mért pulzusnyomás elérése a normotóniás csoporthoz képest. A zárójelben lévő számok az esetszámokat jelzik (* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$)

NAPPALI PNY	-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-
Nők								
Normotonia	(18) 46±7,6	(102) 43±5,3	(78) 41±5,6	(106) 41±6,4	(70) 45±7,5	(42) 47±7,2	(19) 51±8,8	(5) 54±9,0
Kezeletlen EH	(3)	(17) 49±6,5***	(19) 45±5,4*	(36) 51±11,6***	(39) 54±11,1***	(34) 59±10,6***	(22) 63±10,3***	(2)
Kezelt EH	(3)	(45) 45±7,6	(73) 45±8,4**	(298) 45±7,9***	(365) 49±10,6**	(339) 55±10,8***	(275) 60±11,9***	(35) 66±14,6
Renalis H		(7) 47±7,3	(16) 43±6,8	(26) 48±10,2***	(24) 54±14,8***	(20) 62±21,8***	(17) 63±24,0*	(6) 71±18,5
Férfiak								
Normotonia	(30) 53±6,6	(81) 49±5,4	(42) 46±7,5	(63) 43±6,5	(51) 45±6,1	(22) 44±7,1	(8) 50±10,9	(1)
Kezeletlen EH	(16) 60±11,7*	(32) 55±9,9***	(34) 52±7,3***	(51) 50±7,6***	(43) 52±9,2***	(38) 58±9,1***	(12) 64±10,2*	(3)
Kezelt EH	(8) 57±10,5	(38) 51±8,2	(58) 46±6,7	(193) 46±8,3***	(261) 50±9,9***	(189) 57±12,7***	(104) 59±11,6*	(15) 64±16,7
Renalis H		(2)	(8) 48±7,7	(16) 50±11,2**	(39) 51±8,9***	(32) 57±13,2***	(15) 66±13,9*	(2)
ÉJSZAKAI PNY								
Nők								
Normotonia	(18) 45±6,5	(102) 42±5,9	(78) 39±5,1	(106) 40±6,2	(70) 43±6,9	(42) 45±7,9	(19) 50±7,9	(5) 51±7,6
Kezeletlen EH	(3)	(17) 47±6,5**	(19) 43±5,4**	(36) 47±8,5***	(39) 51±10,3***	(34) 56±9,9***	(22) 60±9,9***	(2)
Kezelt EH	(3)	(45) 45±7,3	(73) 44±7,4***	(298) 43±7,5***	(365) 47±10,5***	(339) 54±11,4***	(275) 60±12,6***	(35) 64±14,7
Renalis H		(7) 45±4,3	(16) 42±7,3**	(26) 47±10,8***	(24) 55±17,0***	(20) 64±22,4***	(17) 64±26,5**	(6) 75±22,2**
Férfiak								
Normotonia	(30) 53±6,4	(81) 48±6,6	(42) 44±8,5	(63) 41±6,6	(51) 42±6,8	(22) 44±7,4	(8) 50±9,9	(1)
Kezeletlen EH	(16) 8±12,8	(32) 52±9,2**	(34) 49±7,8**	(51) 47±8,4***	(43) 51±8,6***	(38) 55±9,4***	(12) 61±7,7**	(3)
Kezelt EH	(7) 56±3,8	(38) 49±7,4	(58) 44±7,7	(193) 44±8,1**	(261) 48±10,2***	(189) 55±12,2***	(104) 57±12,1	(15) 61±18,5
Renalis H		(2)	(8) 48±10,8	(16) 50±12,5***	(39) 53±10,9***	(32) 57±14,5***	(15) 63±14,5**	(2)



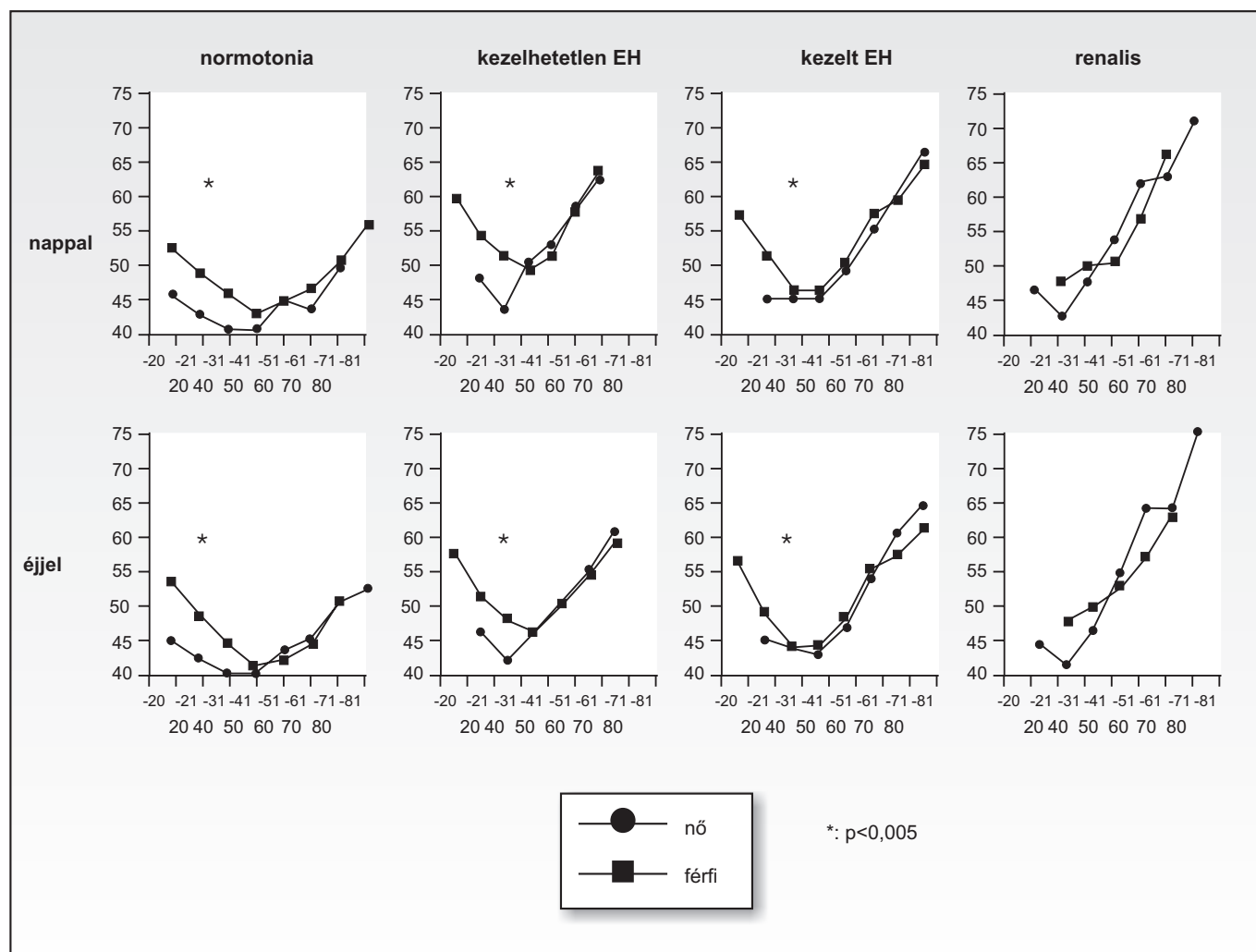
3. ábra. A nappali és éjszakai pulzusnyomásértékek a különböző korcsoportokban

és aldosteron-szintáz gén polymorphismusok), másrészt a különböző ismert rizikótényezőkkel (mint pl. a dyslipidaemia vagy a dohányzás) szembeni egyéni érzékenység révén (20). Kimutatták, hogy egyes vérnyomáscsökkentő szerek az angiotenzin-II-receptor gén polymorphismusok függvényében befolyásolják a nagyerek rugalmasságát (21).

Az elmúlt években számos prospektív és keresztmetszeti vizsgálat szoros összefüggést talált az emelkedett pulzusnyomás és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás közt, mely több tényezővel magyarázható. Az emelkedett pulzusnyomás a fokozott fal feszülés révén elősegíti az atherosclerosis kialakulását (22), illetve hozzájárul az atheroscleroticus plaque-ok rupturájához (23). Az atherosclerosis kialakulása fokozva az erek falában végbemenő physiologiás öregedési folyamatokat, csökkenti a nagyerek compliance-t. A nagyerek és az aorta falának merevsége, az arteriális compliance csökkentésével a pulzusnyomás növekedését okozza, ami növeli az utóterhelést (afterloadot), így növekszik a bal kamrai izomtömeg. Az emiatt megnövekedett myocardialis oxigénszükséglet és csökkent kamrai relaxatio a kamrai izomzat ischaemiájához és dysfunctiójához vezet.

2. táblázat. A pulzusnyomás értékek és a diurnális indexek összefüggései nőkben és férfiakban

	p	y
Nők		
Nappali PNY-SI	<0,0001	14,4–0,09x
Éjszakai PNY-SI	<0,0001	25,0–0,30x
Nappali PNY-DI	<0,0001	21,0–0,14x
Éjszakai PNY-DI	<0,0001	27,1–0,27x
Férfiak		
Nappali PNY-SI	<0,02	12,3–0,05x
Éjszakai PNY-SI	<0,0001	19,2–0,10x
Nappali PNY-DI	<0,0001	24,6–0,29x



4. ábra. A pulzusnyomásértékek a két nemben a vérnyomás szerinti különböző vizsgálati csoportokban

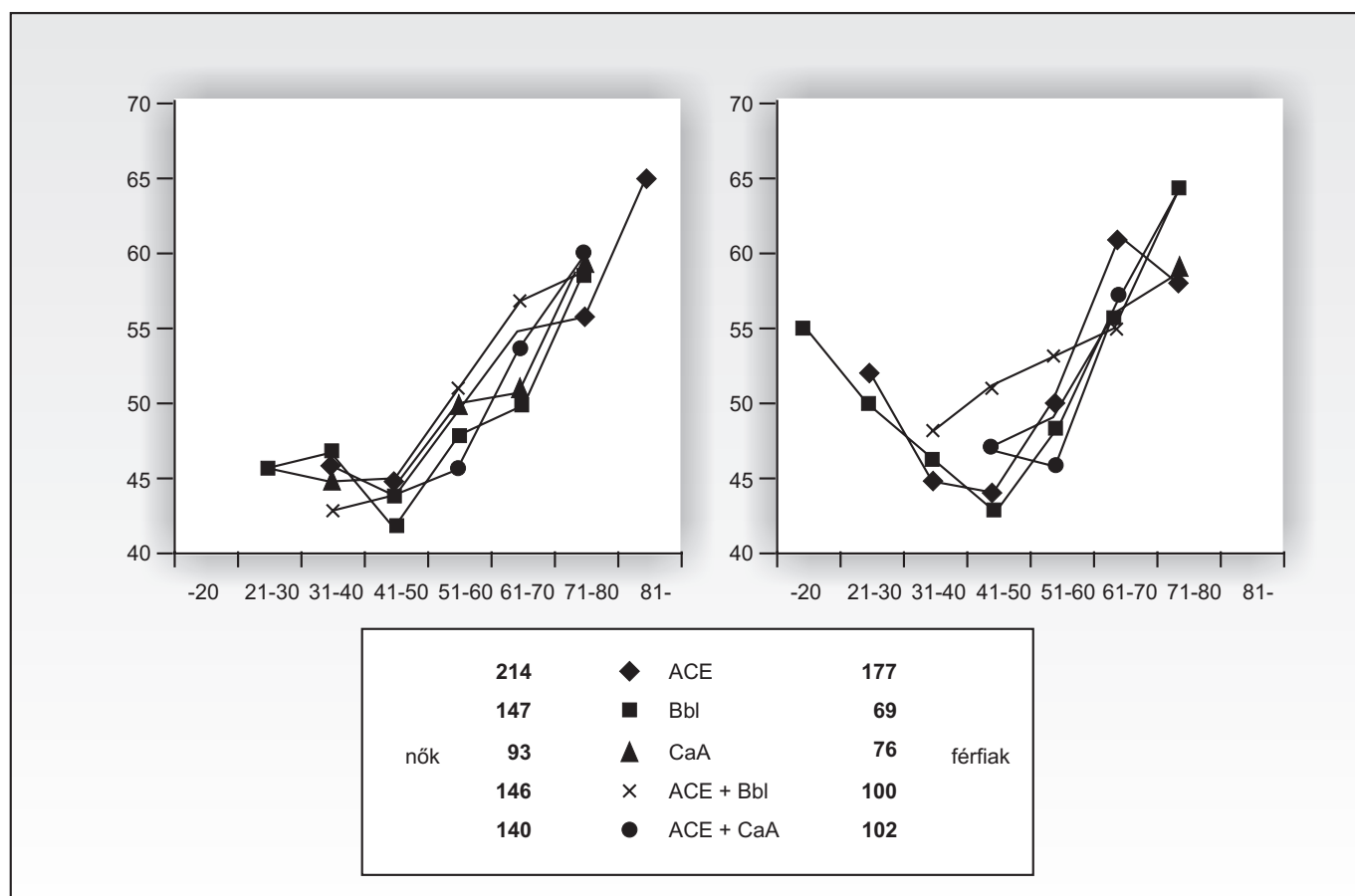
Nagy esetszámú, külföldi vizsgálatok (pl. Framingham study) eredményeivel összevetve, az általunk vizsgált populációban a pulzusnyomás emelkedése mintegy 10 évvel korábban kezdődik el. Ennek háttérében életviteli, táplálkozás-szokásbeli különbségek, esetleges genetikai eltérések állhatnak. A nők és a férfiak eltérő pulzusnyomás görbéi a nemek közötti alkati és hormonális különbségekkel magyarázhatók.

A pulzusnyomás és a cardio- és cerebrovascularis történések között megfigyelt szoros összefüggés alapján a nagyerek rugalmasságát javító beavatkozások ezen megbetegedések kezelésének és megelőzésének alapjai lehetnek. Bizonyított, hogy a nátriumszegény diéta (24), a rendszeresen végzett testmozgás (25, 26) javítja a nagyerek compliance-ét. Idősebb betegekben a kis dózísú diureticumok hatására jött létre pulzusnyomás-csökkenés (27). Életkortól függetlenül az ACE-gátlók alkalmazása bizonyult a leghatékonyabbnak a nagyerek rugalmasságának javításában és a perifériás ellenállás csökkentésében (28). Feltételezhető, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló felodipine is az érfali compliance-t javítva idézett elő egyéb szerekhez képest hatékonyabb vérnyomáscsökkenést (29, 30). A nitrátok ugyancsak kedvezően befolyásolják a nagyerek elasztikus tulajdonságait (31). Hat vérnyomáscsökkentő szer közül a centrális alfa-blokkoló clonidin hatására

jött létre a legnagyobb pulzusnyomás-csökkenés egy közel-múltban végzett vizsgálat adatai szerint (32). A béta-blokkolók több tanulmány adatai szerint is kisebb mértékben képesek csökkenteni a pulzusnyomást más vérnyomáscsökkentőkhöz képest (32, 33).

A nappali és éjszakai pulzusnyomásértékek között – hasonlóan más tanulmányok eredményeihez (34,35) – nem találtunk szignifikáns különbséget sem a normotóniás, sem a hypertóniás csoportban.

Vizsgálatainkat 24 órás ABPM során mért pulzusnyomásértékek alapján végeztük, ami más tanulmányokhoz képest – ahol eseti vagy néhány vérnyomásmérés átlaga alapján történt a pulzusnyomás kiszámítása (4, 6) –, pontosabb adatszolgáltatást tehet lehetővé. Számos invazív és noninvazív eljárás ismert a centrális pulzusnyomás mérésére (36), de ezek korlátozottan hozzáférhetőek, alkalmazásuk bonyolult. A nem domináns kar arteria brachialisán végzett perifériás pulzusnyomásmérés egyszerűen és könnyen kivitelezhető, jól korrelál a centrális pulzusnyomás értékkel. Az a tény, hogy a pulzusnyomás és a diurnális indexértékek együtt változnak, felhívja a figyelmet a két látszólag egymástól független cardiovascularis rizikótényező szoros összefüggésének lehetőségére.

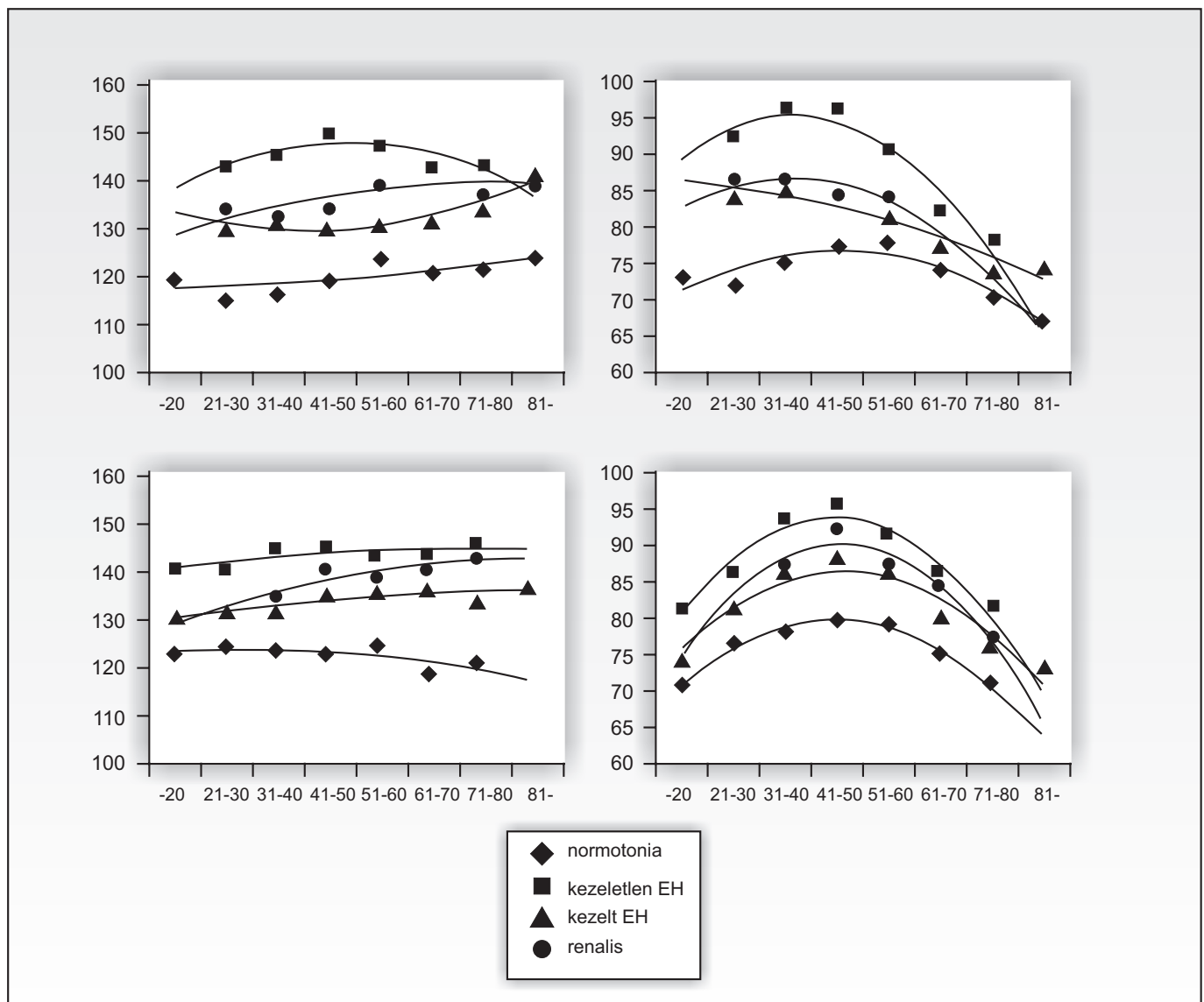


5. ábra. A különböző antihypertenzív szerek hatása a pulzusnyomásra a különböző korcsoportokban

Méréseink alapján megállapítható, hogy a pulzusnyomás az életkortól, nemtől sajátosan függő paraméter, mely jellegzetes különbségeket mutat az általunk vizsgált csoportokban. További vizsgálatok szükségesek az emelkedett pulzusnyomás klinikai jelentőségének és a kezelési lehetőségek pontosabb felmérésére.

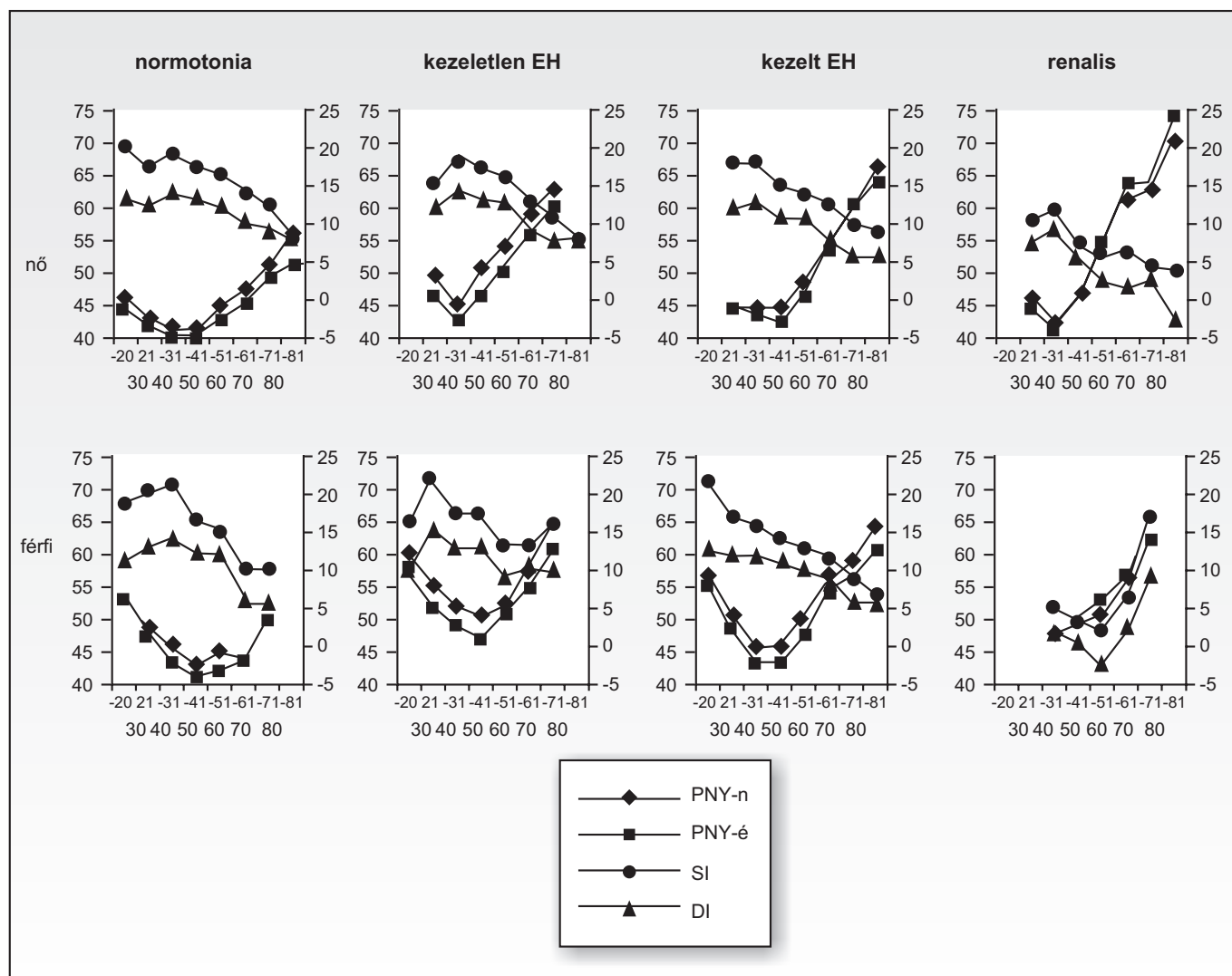
IRODALOM

- Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Pulse pressure a predictor of cardiovascular mortality among young normotensive subjects. *Blood Pressure* 2000 (9): 260-266.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guiye L. Pulse pressure: predictor of long-term cardiovascular mortality in French male population. *Hypertension* 1997 (30): 1410-1415.
- Asmar R, Rudnicki A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertension* 2001 (14): 91-97.
- Mitchell G, Moye L, Braunwald E, Ruoleau J, Bewrnstein V, Geltman E, Flaker G, Pfeffer M. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent risk factor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997 (96): 4254-4260.
- Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000 (36): 130-138.
- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999 (282): 632-639.
- Domanski MJ, Mitchell GF, Norman J, Pitt B, Exener D, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999 (33): 951-958.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999 (100): 354-360.
- Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kanstantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999 (34): 375-380.
- Pedrinelli R, DellOmo G, Penno G, Bandinelli S, Bertini A, Di Bello V, Mariani M. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 1999 (35): 48-54.
- A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. Szerk.: Kiss I, Farsang Cs. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5 (S1)1-44.
- Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol Blood Pressure Monitoring. 1998 (3): 363-368



6. ábra. A szistolés és diastolés vérnyomás az életkor függvényében

13. Barna I, Kempler P, Büki B, de Châtel R. A dohányzás hatása a vérnyomásingadozásra egészséges egyéneknél és IDDM cukorbetegségben. Magyar Belorvosi Archívum 1995 (1): 37-40.
14. Barna I, Fehér T, de Châtel R. A diurnális vérnyomásingadozás és szérumban a dehidroepiandrosteron-szulfát szint normotóniás és hipertóniás egyéneknél. Magyar Belorvosi Archívum 1997 (50): 273-278.
15. Barna I, Váradi A, Dunai A, Gara Á, Kempler P, Fehér T, Olajos F, de Châtel R. A balkamra-hypertrophia, a diurnális vérnyomás-ingadozás és a dehidroepiandrosteron-szulfát szint összefüggése normotóniás és hipertóniás egyéneknél. Hypertonia és Nephrologia 1997 (1): 90-95.
16. Barna I, Földes K, Gerő L, Keszei A, Szathmári M, de Châtel R. Csökkent diurnális vérnyomásingadozás és alacsony serum DHEAS szint renális eredetű hipertóniában és vesetranszplantációt követően. Hypertonia és Nephrologia 1999 (5):291-294.
17. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Philadelphia, Pa:Lea&Fabiger, 1990.
18. Avolio AP, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. Hypertension 1998 (32): 170-175.
19. Franklin FS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. Circulation 1997 (96): 308-315.
20. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Amsterdam, Elsevier, 1999.
21. Benetos A, Cambien F, Gautier S, Ricard S, Safar M, Laurent S, Lacolley P, Poirier O, Topouchian J, Asmar R. Influence of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. Hypertension 1996 (28) 1081-1084.
22. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. Circulation 1991 (83):1754-1763.
23. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptures and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. Circulation 1993 (87):1179-1187.
24. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke TC, Ho KKL, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. Arteriosclerosis 1986 (6):166-169.



7. ábra. A pulzusnyomás és a diurnális index összefüggése

25. Cameron J, Dart A. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans *Am J Physiol* 1994 (266):693-701.
26. Vaitkevicius P, Fleg J, Engel J, O'Conner F, Wright J, Lakatta L, Yin F, Lakatta E. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993 (88): 1456-1462.
27. Heesen W, Beltmann F, Smith A, May J, de Graeff P, Havinga T, Schuurman F, van der Veur E, Mayboom-de Jong Blie K. Effect of quinapril and triamteren/hydrochlorothiazid on cardiac and vascular end-organ damage in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 (26):524-530.
28. Safar M, van Bortel L, Struijker-Boudier H. Resistance and conduit arteris following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997 (34):67-81.
29. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, Andriani A. Large artery compliance in essential hypertension. Effects of calcium antagonism and beta blocking. *Am J Hypertens* 1992 (5): 624-628.
30. Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, Raveau-Landon CM, Safar ME: Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993 (72): 794-798.
31. Latson TW, Hunter WC, Katoh N, Sagawa K. Effect of nitroglycerin on aortic impedance, diameter and pulse-wave velocity. *Circ Res* 1988 (6):166-169.
32. Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, Reda DJ pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2001; 38(4):953-957.
33. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 38(4):922-926, 2001
34. Staessen JA, Bianieszewski L, O'Brien E, Imai Y, Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. *Blood Press Monitoring* 1996 (1): 13-26.
35. Alfie J, Waisman GD, Galarza CR, Camera MI. Contribution of stroke volume to the change in pulse pressure pattern with age. *Hypertension* 1999 (34):808-812.
36. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Panier R, Brisac AM. Assesment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995 (26): 85-490.

Társasági hírek

A Magyar Hypertonia Társaság hírei

THE EPIDEMIOLOGY OF HYPERTENSION

Regional differences in control and treatment

Satellite Symposium to Hypertension Prague 2002

June 29, 2002

Dear Colleagues,

On behalf of the Organizing Committee, I am pleased to invite you to attend the Satellite Symposium of the International and European Congress of Hypertension 2002 on *Epidemiology of Hypertension, Regional differences in control and treatment*, which will be held in Budapest on June 29, 2002. This is a good possibility to deal with the prevalence, the awareness and treatment of a disease which, with its consequent organ damage is the most frequent cause of death. All those colleagues, pharmacists and national health workers who are connected with this field of clinical medicine are encouraged to participate.

The program has been composed by an international advisory group. Most of the speakers are highly prestigious experts in this topic of hypertension: epidemiology.

The questions to be discussed at this symposium are probably involve the most topical problems of the optimal treatment of hypertension. We would like to place great emphasis on poster presentations and I encourage you to submit abstracts.

Once again I cordially invite you to attend this symposium in Budapest, in the hope that you will enjoy the meeting and will actively contribute to the discussions of the results.

We are looking forward to meeting you in Budapest and sincerely hope that you will have a memorable stay in this city.

Sándor Sonkodi
President of the Satellite Symposium,
to the Hypertension, Prague 2002

President of the Satellite Symposium:

Prof. Dr. Sándor Sonkodi
fax:++36-62-425422
e-mail: koala@in1st.szote.u-szeged.hu

Organizing Committee: Dr. György Ábrahám
Prof. Dr. Sándor Turi
Dr. Béla Székács
Dr. Péter Offner

Scientific Advisory Board: Dr. Renata Civkova
Prof. Dr. György Fodor
Prof. Dr. Paul Whelton
Prof. Dr. Gareth Beevers
Prof. Dr. Csaba Farsang
Prof. Dr. Sándor Sonkodi

Satellite Symposium of Hypertension, Prague 2002

The epidemiology of hypertension – Regional differences in control and treatment

Scientific Program – June 29, 2002

Welcome

09:00 *Rudolf de Châtel*, President of the Hungarian Society of Hypertension
Sándor Sonkodi, President of the Organizing Committee

EPIDEMIOLOGY OF HYPERTENSION

Chairmen: *Renata Cifkova*, *Csaba Farsang*

09:30 Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia,
Paul Whelton (USA)

10:00 Public health aspects of hypertension in Central Europe,
J. George Fodor (Canada)

10:30 Epidemiologic significance of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse pressure,
D. Gareth Beevers (UK)

11:00 Coffee break

PRACTICAL ISSUES OF HYPERTENSION CONTROL

Chairmen: *J. George Fodor*, *Sándor Sonkodi*

11:30 24-hour blood pressure control, long acting drugs and compliance,
L. Henry Elliott (UK)

12:00 Community control of hypertension - experience from North Karelia, Finland,
Aulikki Nissinen (Finland)

12:30 Lunch + Poster visit

HYPERTENSION IN CENTRAL EUROPE

Chairmen: *D. Gareth Beevers*, *Rudolf de Chtel*

14:30 Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic,
Renata Cifkova (Czech Republic)

14:45 Awareness and control of hypertension in Austria,
Anita Rieder (Austria)

15:00 Effective control of hypertension in Hungary,
Csaba Farsang (Hungary)

15:15 Worksite studies on hypertension awareness and control in Hungary,
Sándor Sonkodi (Hungary)

15:30 Worksite studies on hypertension awareness and control in Slovakia,
Jan Lietava (Slovak Republic)

15:45 Prevalence awareness, and control of hypertension in Poland,
Andrzej Wieczek (Poland)

16:00 Prevalence and control of hypertension in Latvia,
Vilnis Dzerve (Latvia)

16:15 Discussion

16:30 Coffee break

STRATEGIES FOR IMPROVEMENT OF AWARENESS, TREATMENT AND CONTROL OF HYPERTENSION

Panel discussion

Moderator: *Paul Whelton (USA)*

Participants: *D. Gareth Beevers (UK)*

J. George Fodor (Canada)

Henry Elliot (UK)

Renata Cifkova (Czech Republic)

Aulikki Nissinen (Finland)

András Jávor (Hungary)

With the active participation of the audience

18:00 Closure

SCIENTIFIC INFORMATION

Prof. Dr. Sándor Sonkodi

fax: ++36-62-425422

e-mail: koala@in1st.szote.u-szeged.hu

Submission of abstracts for consideration in a poster presentation is welcome.

The deadline for submission of abstracts is:

15 April (Monday) 2002

size of the poster: 80cm x 100 cm

GENERAL INFORMATION

MOTESZ Congress and Travel Agency Ltd.

H-1051 Budapest, Nádor u. 36. Hungary

Mailing address:

H-1443 Budapest, P.O. Box 145, Hungary

Tel.: ++36-1-311-6687 Fax: ++36-1-383-7918

e-mail: motesz@elender.hu

Limited exhibition possibilities are available. For further information, please contact MOTESZ Congress and Travel Agency Ltd.

REGISTRATION FEES

ISH and/or ESH Congress attenders: free of charge

Non-attenders: 100 Euros

Satellite Symposium of 19th Scientific Meeting of the International Society
of Hypertension and Joint meeting of Working Group of ESH

Blood pressure and heart rate variability
New technologies – Drug effects

Budapest, Hungary 28th June 2002

Hungarian Academy of Sciences

Roosevelt Square 9.

Presidents: prof. E. Kékes and prof. G. Parati

Tisztelt Kolléga!

Egy kivételes lehetőség adódik az Ön számára, hogy mélyítse tudását és növelje éves továbbképző kreditpontjainak számát. A hypertonia Világszimpoziiumhoz csatlakozva a vérnyomás és szívfrekvencia variabilitás tematikában világszintű előadásokat hallgathat meg a Szimpóziium keretében külföldi és hazai szakemberektől.

A Szimpóziium előtt és után – speciális szakemberek részvételével – kardiológiai továbbképző kurzusokat szervezünk a szimpatikus idegrendszer, cardiovascularis rizikófaktorok és hypertonia tematikákból.

Amennyiben a tematikák érdeklik, kérjük jelezze időben részvételi szándékát a MOTESZ lentiékben megadott címein.

Amennyiben poster formájában részt kíván venni a Szimpoziiumon, úgy kérjük küldje el rövid összefoglalóját az alábbiakban közölt ABSTRACT formátumon angol nyelven.

Prof. Dr. Ede Kékes
President of Symposium

A Szimpóziium tematikái: Szívfrekvencia és vérnyomásvariabilitás mérés. Baroreflex mechanizmus. A kombinált EKG- és vérnyomás-monitorozás. Szívfrekvencia-variabilitás a gyakorlatban. Antihypertensiv szerek hatása a szívfrekvencia és vérnyomás variabilitásra.

President, Scientific information:
Ede Kékes
1035 Budapest, Vihar u. 29.
Tel./fax: 1-250-38-29
e-mail: imskekes@euroweb.hu

Organiser, general information:
MOTESZ Congress and Travel Agency Ltd.
Márta Szalma, Ferenc István
Tel.: 1-311-66-87, fax: 1-383-79-18
e-mail: motesz@elender.hu

Program:

- 8:00–9:30 **A cardiovascularis rizikó új megközelítési formája – reggelivel egybe kötött szimpóziium (magyar nyelven) a szimpóziium támogatója az Aventis Pharma**
- 10:00 a.m. Welcome: *E. Kékes (Hungary)* and *G. Parati (Italy)*
- Chairmen: *I. Bonyhai (USA)* and *M. Kollai (Hungary)*, *L. Matos (Hungary)*
- 10:10–10:40 *G. Parati (Italy)* Blood pressure variability as a risk factor
- 10:40–11:10 *D. Eckberg (Germany)* Baroreflex regulation and human cardiovascular rhythm
- 11:10–11:50 *N. Honzikova (Czech Rep.)* The development of the relationship between baroreflex sensitivity and tonic autonomic control of circulation in children and adolescents
- 11:50–12:10 Discussion

- Chairmen: *D. Eckberg (Germany)* and *L. Rudas (Hungary)*
- 12:10–12:30 *A. Kardos (UK)* Baroreflex sensitivity: populational values
- 12:3–12:50 *I. Bonyhai (USA)* Assessment of baroreflex sensitivity: a comparison of frequency domain and pharmacologic methods
- 12:50–13:00 Discussion
- 13:00–14:00 Lunch time
- Chairman: *G. Parati (Italy)*
- 14:0–15:00 Joint meeting of Working Group of ESH
„Autonomic cardiovascular regulation in health and disease: insight by computer analysis of blood pressure and heart rate variability”
- Chairmen: *A. Kardos (UK)*, *T. Fenyvesi (Hungary)*
- 15:00–15:20 *M. Kollai (Hungary)* Relation of baroreflex sensitivity to carotid artery elasticity
- 15:30–15:40 *E. Kékes (Hungary)* Heart rate variability in hypertension
- 15:40–15:50 *J. Tomcsányi (Hungary)* New aspect of heart rate turbulence
- 15:50–16:00 *L. Rudas (Hungary)* Blood pressure and heart rate variability during blood donation
- 16:00–16:10 Discussion
- 16:10–16:25 Coffee break
- Chairmen: *I. Honzikova (Czech Rep.)* *L. Rudas (Hungary)*
- 16:25–16:35 *N. Szilágyi, T. Fenyvesi (Hungary)* New insights into the dynamics of heart rate variability by nonlinear mathematics
- 16:35–16:45 *M. Orosz, E. Kékes, Gy. Kozmann (Hungary)* Statistical investigations on ambulatory blood pressure and heart rate records
- 16:45–16:55 *V. Nagy (Hungary)* New method for measuring of blood pressure variability
- 16:55–17:05 *M. Loukianov, A. Golikov, M. Illyés (Russia, Hungary)* Use of 24hr sequential automatic monitoring of heart rate for screening high risk CHD patients with low heart rate variability
- 17:05–17:15 *Z. Gingl (Hungary)* Cardiovascular signals assessed by time dependent spectral methods
- 17:15–17:30 *K. Keresztes, I. Barna, I. Istenes et al. (Hungary)* Depressed heart rate variability and hypertension in patients with type-2 diabetes mellitus: there is a relationship
- 17:30–18:15 **Új irányvonalak a hypertonia diagnosztikus és kezelési stratégiájában – cégszimpózium**
(a cégszimpózium magyar nyelvű)
Moderátor: *Kékes Ede*
- Ábrahám György:* Sympathicus idegrendszer és cardiovascularis rizikófaktorok – terápiás lehetőségek Rilmenidinnel
Kékes Ede: A Rilmenidin (Tenaxum) szerepe a vérnyomáskiugrások csökkentése tekintetében, kombinált kezelési formákban
Rónaszéki Aladár: A Rilmenidin (Tenaxum) hatása a szívfrekvencia variabilitásra hypertóniában
- A szimpózium támogatója: EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.**

Poster session

1. *Zs. Záhony, E. Kékes (Hungary)* Spirapril effects on the heart rate variability
2. *P. Vályi (Hungary)* The significance of simultaneous registration of blood pressure, ECG and heart rate variability in the differential diagnostics of chest pain in hypertensive patients and in the therapeutic decision making
3. *É. Ruzicska (Hungary)* Assessment of a new blood pressure variability parameter in patients with diabetes type 1 and normal subjects
4. *P. Légrády, Cs. Lengyel, T. Várkonyi, Gy. Ábrahám et al. (Hungary)* Impaired short-term blood pressure variability: Disturbances in type-1 diabetic patients.

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG

„A hypertoniagondozás minősített orvosa” képesítésének feltételrendszere 2002-ben

A Magyar Hypertonia Társaság (a továbbiakban MHT) kiemelt feladatának tartja a már népbetegségnek számító magasvérnyomás-betegség országos szakellátására biztosítását és folyamatos javítását. Ennek érdekében szakmai alapon regionális hypertoniacentrumokat, valamint decentrumokat és hypertoniaambulanciákat minősít, mely minősítést felterjeszti az illetékes Szakmai Kollégiumnak. Mindezek működéséhez a hypertoniabetegséget magas szinten ismerő és kellő gyakorlattal kezelni tudó szakemberekre van szükség. Ezért a MHT vezetőségének javaslata és közgyűlése alapján, az illetékes Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával az MHT lehetővé teszi „a hypertoniagondozás minősített orvosa” képesítés elnyerését.

A képesítés az alábbiakat hivatott elősegíteni:

- a hypertoniagondozókban dolgozó orvosok szakmai fejlődését,
- a hypertoniás betegek ellátásának és gondozásának javítását,
- a hypertoniaképzetség önálló szakterületének elismertetését.

A cím elnyeréséhez szükséges továbbképzés tematikáját és módját a társaság vezetősége határozza meg. Az MHT által adományozott „a hypertoniagondozás minősített orvosa” képesítés elnyerése 2002-ben az alábbiak szerint történhet:

EREDMÉNYES VIZSGA LETÉTELÉVEL

A képesítés vizsga útján történő megszerzéséhez az alábbi feltételeket kell teljesíteni:

1. Belgyógyász, gyermekgyógyász, szülész-nőgyógyász vagy háziorvosi szakvizsga.
2. Egy évnél hosszabb Magyar Hypertonia Társasági tagság.
3. Legalább kétéves hypertoniagondozási gyakorlat, hypertoniaambulancián eltöltött, összesen 600 óra (a képesítéssel rendelkező munkahelyi vezető igazolása alapján)¹.
4. A kétéves gondozási gyakorlat alatt legalább egy hónap eltöltése regionális centrumban vagy decentrumban (igény szerint 2x2 hét megoszlásban)¹.
5. 15 pont megszerzése.
6. Jelentkezési lap és a pontszerzés igazolásai.
7. Sikeres gyakorlati vizsga (annak a regionális centrumnak a vezetőjénél, ahol a vizsgázó a gyakorlati idejét töltötte).
8. Az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottságának Vizsgabizottsága előtt tett sikeres szóbeli/írásbeli vizsga.

A vizsgakérelmet és az igazolásokat az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottságának Elnökéhez² kell benyújtani. A vizsgakiírás minden év szeptemberében történik, a vizsga időpontja minden év február–áprilisi, illetve szeptember–novemberi időszaka. 2002-ben csak egy vizsgaidőszak lesz (szeptember–november).

Eredményes vizsga esetén a vizsgázót a szakképesítése mellett az alábbi képesítés (minősítés)³ illeti meg:

„a hypertoniagondozás minősített orvosa”.

A képesítésről szóló döntést az MHT elnöke, az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottságának (OTB) elnöke, valamint a vizsgabizottság elnöke írja alá. A döntés ellen az MHT OTB elnökéhez lehet fellebbezni.

A KÉPESÍTÉSHEZ SZÜKSÉGES PONTOK MEGSZERZÉSI LEHETŐSÉGE

- Ph. D megszerzése 8 pont, akadémiai doktori cím elnyerése 12 pont.
- Lektorált, impact faktoral rendelkező külföldi folyóiratban első szerzőként, hypertonia témájú közleményért 6 pont + impactonként 1 pont, társszerzőként 4 pont.
- Lektorált hazai folyóiratban első szerzőként, hypertonia témájú közleményért első szerzőként 3 pont, társszerzőként 2 pont.

¹ családorvosok részére eltérő szabályozással

² Az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottságának elnöke: Dr. Székács Béla egyetemi docens, Semmelweis Egyetem ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika Budapest VIII. Szentkirályi u. 46.
Az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottságának Vizsgabizottsága: Dr. Székács Béla, Prof. Dr. Farsang Csaba, Prof. Dr. Kékes Ede, Prof. Dr. Sonkodi Sándor.
Az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottságának tagjai: elnök: Dr. Székács Béla, tagok: Dr. Alföldi Sándor, Dr. Arnold Csaba, Dr. Barna István, Dr. Kiss István, Dr. Kékes Ede, Dr. Kurta Gyula, Dr. Nagy Zoltán, Dr. Páll Dénes, Dr. Reusz György, Dr. Rosivall László, Dr. Sonkodi Sándor, Dr. Szegedi János

³ Az MHT által adományozott képesítés nem biztosítja a hivatalos szakvizsgával járó jogokat

- Nemzetközi kongresszuson tartott előadásonként vagy poszterenként, első szerzőként 3 pont, társszerzőként 2 pont.
- Hazai kongresszuson tartott előadásonként vagy poszterenként, első szerzőként 2 pont, társszerzőként 1 pont.

(A közleményenként és előadásonként megszerezhető maximális beszámítható pontszám 10 pont.)

- Az MHT éves kongresszusán és az ESZTT által akkreditált kongresszusokon való teljes idejű részvétel 2 pont.
- Regionális központ által vagy egyetem által szervezett tanfolyami részvétel 3 pont (beszámítható az elmúlt 5 évben maximálisan 3 tanfolyam, összesen 9 pont).
- Az ESZTT által akkreditált tanfolyamon tartott előadás 3 pont, egyéb továbbképző tanfolyamon, beteg-klubban tartott előadás 1 pont.

(A cégek által szponzorált rendezvények pontszerző voltát – a hipertoniaképesítés megszerzésének vonatkozásában – a rendező szervnek/cégnek az MHT előzetes hozzájárulásával meg kell hirdetni. Előzetesen pontszerzőnek nem nyilvánított rendezvény utólag pontszám adásával nem ismerhető el.)

A PONTSZERZÉSHEZ ELISMERT LEHETŐSÉGEK 2002. ÉVBEN

(MHT vezetősége, 2002. február 13.)

1. A Magyar Hypertonia Társaság X. Jubileumi Kongresszusa, az Európai Hypertonia Társaság Kongresszusa (Prága), az Amerikai Hypertonia Társaság Kongresszusa (New York).
2. Az MHT hivatalos Szimpóziумai, az MHT Konszenzus Konferenciái, az Európai Hypertonia Társaság magyarországi Szatellit Szimpóziумai, hipertonia témárészt is magában foglaló, Magyarországon rendezett nemzetközi-, világhkongresszus.
3. *Orvostudományi társaságok hazai kongresszusai hipertonia témárésszel*: Magyar Kardiológus Társaság, Magyar Nephrologiai Társaság, Magyar Arteriosclerosis Társaság, Magyar Diabetes Társaság, Magyar Stroke Társaság, Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Angiológiai Társaság.
4. *Hypertonia témájú, illetve az MHT által szervezett, támogatott továbbképző rendezvények*: Medipharma, HOD,

Astra-Zeneca, Aventis Pharma, EGIS továbbképző előadássorozat (az év folyamán kiegészülhet)

Teljes idejű részvétel igazolása esetén: MHT kongresszust, ESH és ASH Kongresszus 2 pont, a többi rendezvény 1 pont.

5. *Orvostudományi Egyetemek szakmai-tudományos képzése keretében történő hipertonia tematikájú kurzusok* (2-4 pont).
6. *Nyomtatott szakmai-tudományos folyóiratok hipertonia témájú cikkeinek elolvasásával*, a folyóiratban ezen cikkekre vonatkozó hivatalosan megjelent tesztkérdések postán történő megválaszolása révén. (Az MHT vezetősége által eddig elfogadott szakmai folyóiratok: Hypertonia és Nephrologia, Orvostovábbképző Szemle, Current Hypertension Reports-hu, JAMA-hu, Leg Artis Medicinae).

A pontszerzés feltétele: egy év alatt legalább 4 lapszámban szereplő tesztkérdésekre adott írásos válasz az Oktatási Bizottság Elnökének beküldve (a válaszadás származhat eltérő folyóiratok összesen 4 lapszámából is, vagy egy folyóirat összes számából) 1,5 pont.

7. A későbbiekben a folyamatos oktatás-továbbképzés pontszerző része lesz a Magyar Hypertonia Társaság honlapján (www.hypertension.hu) működő online hipertonia továbbképző program, illetve a honlappal kapcsolatban álló más oktató-továbbképző programok.

Tájékoztató: a Magyar Hypertonia Társaság átmeneti rendelkezésként pályázati úton is lehetővé tette 1998-ban a képesítés megszerzését („honoris causa” képesítés). A pályázatot az MHT Oktatási és Továbbképzési Bizottsága értékelte és a képesítés megadásáról javaslatot készített az MHT Vezetőségének. A Vezetőség döntését jóváhagyólag felterjesztette az illetékes Belgyógyász Szakmai Kollégiumnak. A képesített orvosok névsorának kihirdetése az MHT 1998. évi Kongresszusán és a „Hypertonia és Nephrologia” c. folyóiratban megtörtént. 2000-ben az Európai Hypertonia Társaság is létrehozta a „specialist in Clinical Hypertension” képesítési formát. A nemzetközi „hypertnologus” képesítés „honoris causa” megadására a nemzeti társaságok tehettek javaslatot. A magyar képesítéssel rendelkezők közül 45 klinikus pályázatát elfogadták (2000–2001). 2001. márciusában és novemberében zajlottak le az első képesítő vizsgák (6–3 fő).

Tesztkérdések a közölt cikkek tartalmából

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

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

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

Felhasznált közlemény: A „furosemid-renographia” felfedezése és jelentősége

1. kérdés:

Kizárható-e egyoldali vesearteria-stenosis, ha a captoprillal érzékenyített renogramm normális viszonyokat, ép görbéket mutat?

- A: igen kizárható
B: nem zárható ki

2. kérdés:

Az álpozitív vagy az álnegatív renogrammok arányát csökkenti, ha az egyoldali vesearteria-stenosis gyanúja esetén a captoprillal érzékenyített renogrammot furosemid-hatásban végzett renoscintigraphiával (azaz „diureticus renographiával”) kombinálják?

- A: az álpozitív vizsgálatok arányát
B: az álnegatív vizsgálatok arányát

Felhasznált közlemény: Indapamid vérnyomáscsökkentő hatásának és tolerabilitásának vizsgálata essentialis hypertoniában

3. kérdés:

Az indapamid olyan tiazid diureticum, amelynek igen alacsony, 1,5 mg-os dózisa és speciális formulációja miatt nincs diureticus hatása, ezért gyakorlatilag nincsenek metabolicus mellékhatásai.

Az alábbiak közül melyik állítás érvényes az indapamidra?

- A: mindkettő igaz, de nincs köztük oki kapcsolat
B: egyik sem igaz
C: az első igaz, a második nem
D: a második igaz, az első nem
E: mindkettő igaz és oki kapcsolatban állnak egymással

4. kérdés:

Az indapamid maradék-csúcshatás aránya meghaladja a 80%-ot, ezért hatékonyan csökkenti a hypertoniával összefüggő balkamra-hypertrophiát.

Az alábbiak közül melyik állítás érvényes?

- A: mindkettő igaz, de nincs köztük oki kapcsolat
B: egyik sem igaz
C: az első igaz, a második nem
D: a második igaz, az első nem
E: mindkettő igaz és oki kapcsolatban állnak egymással

5. kérdés:

Az indapamid az elsőként választandó antihypertensiv szerek közé tartozik a hypertoniás betegek jelentős hányadának kezelésében, mivel a hypertoniával társult balkamra-hypertrophia a hypertoniás betegek 30–70%-ában előfordul.

Az alábbiak közül melyik állítás érvényes?

- A: mindkettő igaz, de nincs köztük oki kapcsolat
B: egyik sem igaz
C: az első igaz, a második nem
D: a második igaz, az első nem
E: mindkettő igaz és oki kapcsolatban állnak egymással

Felhasznált közlemény: Monogénes öröklődésű adrenogenitalis hypertoniák

6. kérdés:

A 17-alfa-hidroxiáz, a 11-béta-hidroxiáz deficiencia és a látszólagos mineralocorticoid-túlsúly terápiajában nagy szerep jut a dexamethason-kezelésnek

- A: az állítás igaz
B: az állítás hamis

Felhasznált közlemény: Integrált megközelítés hatása a hipertoniaterápia sikerére

7. kérdés:

A „fehérköpeny jelenség” a hosszú követéses vizsgálatok, így a „Tartsa jó karban” program tanulsága szerint fokozatosan eltűnik, amennyiben azt a rendelői mérések és az otthoni önmérések átlagainak különbségével definiáljuk.

- A: az állítás igaz
B: az állítás hamis

8. kérdés:

A megfelelő antihipertenzív terápiára nem kellően reagáló betegek hány százaléka non-compliant?

- A: <20%
B: 30%
C: 40%
D: 50%
E: >50%

Felhasznált közlemény: A pulzusnyomás változása normotoniás egyéneknél és hipertoniás betegekben

9. kérdés:

A vizsgált hazai hipertoniás populációban a pulzusnyomás emelkedése 10 évvel korábbi életkorban kezdődik, mint az amerikai Framingham-populációban

- A: az állítás igaz
B: az állítás hamis

10. kérdés:

Az életkor előrehaladtával az ABPM-mel mért pulzusnyomás és diurnális indexérték együtt változnak, és a változás iránya:

- A: azonos
B: ellentéte



MEGOLDÁSOK

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

1. kérdés:
2. kérdés:
3. kérdés:
4. kérdés:
5. kérdés:
6. kérdés:
7. kérdés:
8. kérdés:
9. kérdés:
10. kérdés:

NÉV:

CÍM:

Telefon:

Beküldési cím:

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

A Magyar Nephrologiai Társaság hírei

A Magyar Nephrológiai Társaság Által Meghirdetett Kutatásfejlesztési Pályázat

A Magyar Nephrologiai Társaság „Kutatásfejlesztési Pályázat”-ot hirdet a nephrologiai kutatásokat végző laboratóriumok fejlesztése érdekében. A kutatásfejlesztési támogatás ösztönözni kívánja a nephrologia területén végzet elméleti és klinikai kutatásokat. Az elnyerhető támogatás összege differenciáltan 100–500 eFt.

A kutatásfejlesztési pályázat benyújtásának és odaítélésének feltételei és szempontjai:

1. Támogatásban azok részesülhetnek, akik legalább három éve tagjai az MNT-nek, és akár az elméleti akár a klinikai kutatások terén nemzetközi szintű tudományos munkát végeznek.
2. A kutatásfejlesztési támogatásban olyan pályázók részesülhetnek akik magas szintű laboratóriumi háttérrel rendelkeznek, melynek fejlesztése tudományos grantok által finanszírozott kutatások megvalósításához elengedhetetlen.
3. A „Kutatásfejlesztési Pályázat” beküldési címe:
Dr. Balla József, Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottsága, 4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf. 19. A pályázatok a Tudományos Bizottságtól beszerzhető pályázati űrlapon 2002. június 30-ig nyújthatók be. A pályázók a pályázat elbírálásának eredményéről 2002. szeptember 30-ig kapnak értesítést.
4. A pályázatban a következő szempontok részletezése szükséges:
 - a: A tervezett műszer-, illetve vegyszerbeszerzés részletezése, műszer beszerzése esetén az igényelt műszer nyolc hétnél nem régebbi áránlatának csatolása.
 - b: A megvalósulandó korszerűsítés ismertetése.
 - c: A pályázó jelenlegi tudományos támogatásainak ismertetése (a támogatott program témavezetője, forrás, nyilvántartási szám, a támogatás összege, a támogatott téma címe).
 - d: A rendelkezésre álló laboratóriumi műszerezettség.
 - e: A pályázó öt legfontosabb publikációja és a scien-tometriai adatok közzlése (eredeti közlemények kumulatív impakt faktora, valamennyi publikáció független idézettsége).
 - f: Mennyi összeggel tud a pályázó intézete hozzájárulni a műszer beszerzéséhez?
5. Műszerek vásárlásához résztámogatás is igényelhető az egyéb források igazolásával.

Pályázati Felhívás a Magyar Nephrologiai Társaság Tagjaihoz

A Magyar Nephrologiai Társaság két tudományos díjat hirdet meg, mely pályázat útján nyerhető el.

A tudományos díj neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Közleménye Díj”

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

A tudományos közlemény közzlésének időpontja:

2001. 01. 01. - 2001. 12. 31.

A pályázatok beküldési határideje:

2001. június 30.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a MNT vezetősége dönt.

A díj átadására a Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlésén kerül sor.

A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100 000 Ft.

A tudományos közlemények eredeti példányait a következő postacímre küldjék a pályázók:

Dr. Balla József
MNT Tudományos Bizottsága
4012 Debrecen
Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.

Szerzőinknek

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

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

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

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címloldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címloddallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címloldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgot igényli.*

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

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre el-

fogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelbe közölt feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknév, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén elsősorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámtól. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenziálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójelbe feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

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

Dr. Alföldi Sándor

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

Tartalom

Tartalom

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Ontogeny of potassium transport in the distal nephron

Lisa M. Satlin 3

A „furosemid-renographia” felfedezése és jelentősége

Radó János 16

Monogénes öröklődésű adrenocorticalis hypertoniák

Sólyom János 25

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK

Integrált megközelítés hatása a hypertoniaterápia sikerére – a „tartsa jó karban” program eredményei

Szirmai László Attila, Arnold Csaba, Farsang Csaba 30

Indapamid vérnyomáscsökkentő hatásának és tolerabilitásának vizsgálata essentialis hypertoniában. Az első hazai multicentrikus vizsgálat eredménye

Farsang Csaba, Tornóci László, Nagy Anikó 39

EREDETI VIZSGÁLATOK

A vörösvértest membrántranszporterek vizsgálata hypercalciuriában szenvedő gyermekeknél

Kocsis István, Vásárhelyi Barna, Héninger Erika, Szabó András, Tulassay Tivadar, Reusz György 50

A pulzusnyomás változása normotoniás egyéneken és hypertoniás betegeken

Horváth Henrik Csaba, Barna István 55

Társasági hírek 65

Content

REVIEW ARTICLES

Ontogeny of potassium transport in the distal nephron

Lisa M. Satlin 3

The invention of „furosemide renography” and its significance

16

Adrenocortical hypertensions with monogenic inheritance

25

MULTICENTRIC RESEARCH

Effect of integrated approach on success of hypertension treatment: results of the „Manage it well” (MIW) program

30

Antihypertensive efficacy and tolerability of indapamide in essential hypertension Results of the first Hungarian multicenter study

39

ORIGINAL RESEARCH

Investigation of erythrocyte membrane transporters in children with idiopathic hypercalciuria

50

Pulse pressure in normotensive volunteers and in patients with hypertension

55

News from the societies 65