HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

2003; 7 (2): 75–150.

Alapító elnök:
Farsang Csaba

Szerkesztőbizottság társelnökei:
De Châtel Rudolf, Túri Sándor

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

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

Főszerkesztő:
Radó János

Felelős szerkesztő:
Alföldi Sándor

Társszerkesztők:
Pécsvárady Zsolt, Reusz György

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA
A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a
Tel.: 210 0279 Fax: 313 0250 E-mail: hunghyp@axelero.hu

Szerkesztő: Vincze Judit
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.

Tartalom

Tartalom

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
Management of patients with severe pre-eclampsia
Prof. Hein J. Odendaal 77

A hyperphosphataemia klinikai jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben
Marton Adrienn, Ambrus Csaba, Mucsi István 86

Alvászavarok előfordulása és jelentősége krónikus vesebetegekben
Novák Márta, Molnár Miklós Zsolt, Mucsi István 97

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK
A multicentrikus amlodipin (Normodipine®) vizsgálat ABPM eredményei egyes klinikai jellemzők tükrében
Juhász Attila, Farsang Csaba, Préda István, De Châtel Rudolf, Keltai Mátyás, Karányi Zsolt, Kovács Péter 106

EREDETI KÖZLEMÉNYEK
Bioelektromos impedancia elemzés (BIA) lehetőségei a vesebetegek (alul)tápláltságának felmérésében
Lőcsey Lajos, Borbás Béla, Szlanka Beatrix, Ménes István 118

ESETISMERTETÉS
Cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről egy eset kapcsán
Révai Tamás, Máthé Csaba, Winkler Gábor, Bártfai Zoltán 123

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI
Újabb adatok a vérnyomás szabályozásáról
Losonczy György 126

Kongresszusi beszámolók 131

Társasági hírek 143

Content

REVIEW ARTICLES
Management of patients with severe pre-eclampsia
Prof. Hein J. Odendaal 77

Clinical significance and treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure 86

Prevalence and significance of sleep disorders in patients with chronic renal failure 97

MULTICENTRIC RESEARCH
ABPM results of the multicentric amlodipine (Normodipine®) study in face of several clinical characteristics 106

ORIGINAL ARTICLES
Bioelectric impedance analysis (BIA) in the evaluation of (mal)nutritional status of patients with renal diseases 118

CASE REPORT
Diagnostic and treatment possibilities of cisplatin nephropathy in connection of a case report 123

DSc THESIS
New data on blood pressure regulation 126

Medical congress 131

News from the societies 143

Management of patients with severe pre-eclampsia

Prof. Hein J. Odendaal
Head: Dept of Obstetrics & Gynaecology
University of Stellenbosch and Tygerberg Academic Hospital

Correspondence
Prof. Hein J. Odendaal
PO Box 19081, 7505 Tygerberg, South Africa

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):77–85.

INTRODUCTION Pre-eclampsia is a common complication of pregnancy in both developed and developing countries. Severe pre-eclampsia and eclampsia have grave consequences for the mother and fetus or newborn. This is a real problem in developing countries, where sufficient numbers of trained personnel and adequate facilities are just not available. These limited resources over many years have forced one to avoid unnecessary special investigations and use intensive care facilities as effectively as possible without unnecessarily endangering the lives of the mother or the baby. It is hoped that this information will be of use to obstetricians in developing countries, but also in developed countries where active attempts are made to curb the spiralling costs of medical care.

Pre-eclampsia is generally defined as severe when the blood pressure is at least 160/110 mm Hg and the proteinuria at least 5 g/24 hours with one or more of the following: platelet count below 100,000/μL, elevated serum transaminases, oliguria, pulmonary edema, epigastric pain and cerebral or visual disturbances (1, 2).

The management of the mother with early onset severe pre-eclampsia depends much on the availibility of neonatal intensive care facilities and gestational age. If facilities are lacking, there is little chance for very premature newborns to survive. It is therefore recommended to give priority to the mother and enhance delivery after her condition has been stabilised.

For the very preterm fetus, neonatal survival is dependent on the gestational age at delivery (3, 4). Every week gained in gestational age from 26 to 33 weeks has a marked effect on the perinatal mortality rate. Providing it is safe for the mother and if facilities are available, one could therefore try to prolong the gestational age for one or two crucial weeks.

EXPECTANT OR ACTIVE MANAGEMENT The first study on the expectant management of severe pre-eclampsia from Tygerberg Hospital before 34 weeks was published in 1987 (5). Although delayed delivery demonstrated an improvement in perinatal mortality, when compared to other hospitals, the 36% intrauterine deaths due to abruptio placentae was alarming and was the motivation for the first randomised controlled trial on expectant or aggressive management of patients with early severe pre-eclampsia (6). In this small study 20 patients were electively delivered 48 hours after admission and 18 when either maternal or fetal indications necessitated delivery *(Table 1).* The two groups of patients were comparable regarding the severity of pre-eclampsia and results of special investigations. Pregnancy was prolonged with a mean of 7.1 days (range 2-18 days). Gestational age at delivery was significantly longer, fewer babies were ventilated and total neonatal mortality and morbidity was lower in the expectantly managed group.

In a subsequent much larger randomised controlled trial, *Sibai et al* (7), pregnancy was prolonged by a mean of 15.4 days (range 4-36 days). No perinatal deaths were encountered in either group *(Table 1).* The expectant management resulted in a significantly higher gestational age at delivery, higher birth weight, lower incidence of admission to the neonatal intensive care unit, lower mean days in the neonatal intensive care unit and lower incidence of neonatal complications.

Sibai et al (8) also compared aggressive and expectant management between 24 and 28 weeks' gestation. Gestational age at entry to the two groups were similar, but the admission delivery interval 11 days longer in the expectantly managed group. This led to a reduction in the perinatal mortality rate from 76.4% to 35.5%.

In another study on the conservative management of severe early pre-eclampsia, *Olah et al* (9) compared the management of women, between 24 and 32 weeks' gestation, of two centres. Oxford managed conservatively, while Birmingham stabilised the patient and intervened early. There were 28 patients in each group. Patients managed conservatively

Table 1. **Expectant or active management of patients with early severe preeclampsia**

Author	No of patients	A-D interval	Gestational age at delivery	Birth weight	RDS or neonatal ventilation	Perinatal deaths
Odendaal et al (1990) (6)						
Aggressive management	20	1.3 days	211 days	1272 g	7	5
Expectant management	18	7.1 days	223 days	1420 g	2	3
Olah et al (1993) (9)						
Early intervention	28	1.4 days	201 days	1195 g	9	5
Conservative management	28	9.5 days	214 days	1480 g	3	2
Sibai et al (1994) (7)						
Aggressive management	46	–	30.8 wk	1233 g	23	0
Expectant management	49	15.4 days	32.9 wk	1622 g	11	0
Visser et al (1994) (10)						
Hemodynamic temporizing	57	10 days	32.0 wk	1330 g	27	4
Conservative management	57	11 days	32.7 wk	1215 g	8	8

A-D, admission-delivery interval; RDS, respiratory distress syndrome.
Reprinted from Hypertensive disorders in Women, Sibai BM, Severe preeclampsia and eclampsia, page 42, 2001, with permission of Elsevier Science

gained a mean of 9.5 days (range 2-26 days) *(Table 1)*. Babies of these women had greater birth weights, stayed shorter in the neonatal intensive care unit and had fewer neonatal complications. All the women who were managed by early intervention recovered with no severe complications. But, in the group managed conservatively, there were two cases of HELLP syndrome and two of ELLP-syndrome. One case required temporary renal dialysis.

Visser et al (10) compared two methods of delaying the delivery in women with severe pre-eclampsia at or before 35 weeks' gestation *(Table 1)*. In Rotterdam plasma volume expansion was used with central haemodynamic monitoring control. In Amsterdam patients were treated with absolute bed rest, no intravenous fluids and a diet containing less than 400 mg sodium/24h (control group). Antihypertensive medication was given when diastolic blood pressure was 115 mmHg or more. Methyldopa was the drug of choice. In both groups the pregnancy was prolonged with 10-11 days. A low maternal morbidity was seen in both groups and there were no complications of hemodynamic monitoring. Gestational age at delivery was 32.9 weeks in the study group and 32.7 weeks in the control group. Perinatal mortality was 7.1% in the study group and 14.3% in the control group, but the difference was not statistically significant. Neonatal ventilation and patent ductus arteriosus occurred significantly more in the study group, but they had fewer growth retarded babies.

In a subsequent study *Visser and Wallenburg* (11) reviewed their temporising management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia, remote from term, from 1985 to 1993. The median prolongation of pregnancy was 14 days with a range of 0 to 62 days. The mean gestational age at delivery was 31.2 weeks. Perinatal morbidity was 20.5% and complications of central haemodynamic monitoring were not observed. This group uses the same approach to manage patients with HELLP syndrome (12).

From these studies it is clear that conservative management of severe early pre-eclampsia enables one to postpone the delivery of the fetus by one or two weeks with subsequent reduction in neonatal complications and improvement in the perinatal mortality rate. However, expectant therapy should only be performed in tertiary centres where the obstetricians have adequate experience in obstetric intensive or high-risk care. One should be aware that deterioration of the maternal or fetal condition could occur rapidly. Careful monitoring of the condition of both the mother and fetus is therefore absolutely essential. Maternal complications such as HELLP or ELLP syndromes are a risk and should always be kept in mind. It is also important to take the severity of the pre-eclampsia into account, the prevalence in underlying hypertension, patient compliance and delay in referral to a tertiary center. The latter is of utmost importance as it is more difficult to treat patients with an advanced stage of severe pre-eclampsia expectantly (13).

WHEN TO START WITH EXPECTANT MANAGEMENT First of all, it is necessary to emphasise that expectant

management of patients with severe pre-eclampsia should only be done in tertiary hospitals. As maternal and fetal complications can develop very rapidly, good facilities for monitoring the mother and fetus should be available. Where such facilities do not exist, and when the fetus is not yet viable, it may be safer for the mother to have the pregnancy terminated soon after the diagnosis of severe pre-eclampsia is certain. Fetal viability, is also a relative term as it mainly depends on neonatal intensive care facilities, adequately trained people and the financial resources to support these tertiary care facilities. At Tygerberg Hospital, a gestational age of 28 weeks or rarely 26 or 27 weeks is accepted for fetal viability. Although the neonatal survival after delivery at 27 weeks' gestation is 32% (4) the hospital does not have the facilities to care for fetuses at or below this gestational age. However, in developed countries fetal viability may start at 22 weeks or, in many developing countries, at 32-34 weeks.

As mentioned earlier, expectant management succeeded in prolonging the pregnancy with a mean of 7.1 to 15.4 days. It may therefore be unrealistic to introduce expectant management much longer than two weeks before fetal viability. On the other hand, the upper range of the prolongation of pregnancy may be as high as 62 days (11). Too early termination of pregnancy will therefore sometimes deprive a patient from having a baby. This very difficult decision whether and when expectant management should be started, should always be individualised and discussed with the patient, her family and the neonatologist. Care should be taken to explain all the advantages and disadvantages to the patient and involve her in the decision-making.

The upper limit of gestational age at which a patient does not qualify for expectant management also differs. At Tygerberg Hospital a gestational age of 34 weeks is recommended as the neonatal survival at later deliveries is not better and worse when delivered at 33 weeks or earlier (4). *Sibai et al* (7) used 32 weeks as the upper limit for entry in their study, but delivered at 34 weeks. Thirty-two weeks was also accepted as the upper limit for entering to their study by *Olah et al* (9), while *Visser et al* (10) accepted 35 weeks. After a gestational age of 34-35 weeks has been reached, delivery is safer for the mother and safe for the fetus.

SPECIFIC MANAGEMENT

HOSPITALISATION Mothers with severe pre-eclampsia should be hospitalised. The main reason for this is that the condition of the mother or the fetus can change suddenly, necessitating speedy delivery.

INITIAL FETAL ASSESSMENT The fetal heart rate should be recorded as soon as possible after admission (14, 15). Severe placental insufficiency and abruptio placentae are the two most common causes of intrauterine death in patients with severe pre-eclampsia, but can be detected by the abnormal fetal heart rate (FHR) pattern they cause. It is also necessary to exclude fetal distress before any antihypertensive therapy is initiated, because drugs such as dihydralazine may cause sudden hypotension and therefore worsen the fetal distress.[16]

ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT Since hypertension is one of the most common causes for maternal death in several countries (17, 18), blood pressure of 160/110mmHg or more should be treated. Parenterally administered drugs are usually used, although oral nifedipine can also be used *(Table 2).* Oral therapy is sufficient for the treatment of levels below 160/110 mmHg.

Intravenous hydralazine is the parenteral drug of choice in many units. Patients with severe pre-eclampsia are often hypovolemic, therefore intravenous administration of hydralazine may occasionally cause severe hypotension with subsequent fetal distress (16). To prevent this 200-300 ml fluid should be given intravenously prior to the administration of this drug. As an alternative to dihydralazine, nifedipine may also be used. It has the advantage that it may be given orally

Table 2. **Treatment of severe acute hypertension**

I.	*Hydralazine*	5-10 mg doses at 15-20 minute intervals IV (initial dose 5 mg) or 25 mg in 200 ml normal saline, starting at 3.7 mg/h and increasing it every 20 minutes by 3.7 mg/h to a maximum dose of 15 mg/h with normal saline or 25 mg dilute to 20 ml. Give 1 ml (1.25 mg dihydralazine) - IV every 20-30 minutes
II.	*Labetalol*	20 mg IV initially, 40 mg after 10-20 minutes; 80 mg after another 10-20 minutes maximum 300 mg or 50 mg by slow IV bolis, followed by 60 mg/h infusion, doubling every 15 minutes until good control
III.	*Nifedipine*	10-20 mg orally. Repeat after 30 minutes. Maximum 120 mg in 24h

Reprinted from Hypertensive disorders in Women, Sibai BM, Severe preeclampsia and eclampsia, page 42, 2001, with permission of Elsevier Science
Reprinted from Hypertensive disorders in Women, Sibai BM, Severe preeclampsia and eclampsia, page 45, 2001, with permission of Elsevier Science

(19, 20). Although experience with nifedipine is less than that with dihydralazine there seem to be few disadvantages.

A third drug that is often used for the acute control of blood pressure is labetalol (20-24). It is seldom used at Tygerberg Hospital because many of the patients with severe pre-eclampsia have intrauterine growth retardation. Labetalol possesses both alpha and beta-adrenoceptor blocking properties. However, it appears to be a more potent inhibitor of beta-adrenoceptors (25). Betablocking agents may inhibit the fetal adaptation to stress and cause neonatal hypoglycemia (26). In addition, it has been shown that black patients do not respond well on beta-adrenegic blocking agents (27-30).

MAGNESIUM SULPHATE Magnesium sulphate is the drug of choice to prevent convulsions inpatients with pre-eclampsia, especially in countries with a high perinatal mortality rate and in pregnancies beyond 34 weeks gestation (31).

CORTICOSTEROIDS Since the double-blind study of Liggins and Howie (32), where the improvement of fetal lung maturity by the antenatal administration of corticosteroids was described for the first time, this form of therapy has become mandatory in the management of patients where preterm delivery is a risk. Although there was initial concern regarding its safety for the fetus when administered to patients with severe pre-eclampsia, later studies failed to confirm these observed risks for fetal death. Administration of glucocosteroids to patients with pregnancy induced hypertension also did not have an aggravating effect on maternal blood pressure (33).

Kirsten (34) followed up 242 neonates, born to mothers with early onset severe pre-eclampsia. A total of 146 (60%) newborns developed respiratory distress syndrome (RDS). Antenatal betamethasone was administered to 85% of mothers. When betamethasone was not given 68% of infants developed RDS in contrast to the 43% where the drug was given ($p = 0.01$). Grade 3 or 4 RDS developed in 44% of infants when steroids were not given in contrast to the 11% when it was given ($p = 0.006$). Multiple logistic regression to determine the association between RDS and various categories of the umbilical artery flow velocity waveforms, adjusting for many confounding variables, showed that only birth weight above 1250 g, gestational age above 30 weeks and antenatal steroids reduced the likelihood of RDS. These findings once again support the beneficial effects of the antenatal administration of steroids on fetal lung maturity.

ASPIRIN The CLASP study (35) has shown that aspirin has no therapeutic effect when given to women with hypertension or pre-eclampsia and should therefore not be used in these patients.

SEDATION There is no role for sedation with diazepam or phenobarbitone in patients with pre-eclampsia. There is no evidence that administration of these drugs improve maternal outcome. In contrast, it may hamper the interpretation of FHR patterns, as both these drugs reduce accelerations and baseline variability (35, 37) making it difficult to distinguish from poor variability caused by asphyxia (38).

MATERNAL ASSESSMENT On admission, all patients with severe pre-eclampsia should have blood taken for baseline values for packed cell volume, platelet count, serum urea and creatinine, liver function tests, urine culture and a 24 hour urine specimen for proteinuria.

Mothers should be informed about the importance of symptoms such as headache, epigastric pain, uterine contractions and also about vaginal bleeding and a decrease in fetal movements. These abnormalities should immediately be reported to the nursing staff.

Blood pressure. Blood pressure should be recorded every 5-15 minutes or continuously during treatment of acute hypertension. Thereafter it should be taken every 4-6 hours. Blood pressure levels above 160/110 mmHg despite antihypertensive therapy are an indication for delivery.

Urine testing for protein. *Chua and Redman* (39) studied 42 women with pre-eclampsia and 5 g/24 h proteinuria. Delivery was necessary within 2 weeks of the onset of severe proteinuria in 88% of cases. However, in some very preterm pregnancies, delivery could be deferred for 3 weeks or more. They concluded that in some cases pregnancy could be prolonged for significant periods of time, thereby improving the chances of better neonatal outcome, without apparent risk to the mother.

Kirsten (34) analysed the neonatal outcome of 242 babies born to mothers with severe pre-eclampsia and compared the maternal parameters of the 49 who died neonatally with those of the 193 who survived. The grade of proteinuria, blood pressure, parity and umbilical artery flow velocity waveforms did not differ between the two groups. However, outcome was significantly better in newborns when the gestational age at delivery was greater.

It therefore seems that severe proteinuria as such, is not an indication for delivery. However, it signifies severe disease with a high perinatal mortality rate. Since proteinuria as such does not seem to influence maternal outcome, precise quantification is probably not necessary for clinical practice. However, as dipstix findings may vary much from test to test, more precise measurements are necessary for research purposes.

Platelet count. There is a risk of HELLP syndrome in patients with severe pre-eclampsia, and platelets should be done at least twice weekly, or more often when initial or subsequent values are low. Although the incidence of intravascular coagulation is low, even in patients with eclampsia (40), coagulation studies are indicated in cases where platelet counts below $100 \cdot 10^3/mm^3$ are found.

Liver function tests. Liver function tests should be done in all patients with a platelet count below $100 \cdot 10^3/mm^3$ or when there are other indications of severe disease. Tests should be repeated at least twice weekly or more often when platelet counts remain low. Abnormal liver functions as such in patients with severe pre-eclampsia are usually not an indication for immediate delivery as they may improve after therapy (11). Decision to deliver is also influenced by other

aspects of the maternal or fetal condition and especially gestational age.

FETAL ASSESSMENT The prevalence of intrauterine growth restriction in patients with early severe pre-eclampsia may be as high as 51% (41) and the frequency of abruptio placentae 12-18% (6, 42) or even as high as 22% in patients with pre-eclampsia in the midtrimester (43). Abruptio placentae is responsible for 36% of intrauterine deaths in patients with severe pre-eclampsia (44). For these reasons, accurate fetal monitoring is an essential part of the management of patients with severe pre-eclampsia.

Fetal heart rate monitoring. It has been shown that the fetal heart rate (FHR) pattern becomes abnormal in many cases of abruptio placentae before the mother perceives any abdominal pain or vaginal bleeding (44). Therefore, at Tygerberg Hospital it is recommended that the fetal heart rate is monitored every 6 hours. As the baseline variability of the FHR is a reliable way of fetal assessment (44, 45), we use it for the management of our patients. It has been shown that a nonreactive FHR pattern with good baseline variability is not associated with fetal asphyxia at birth, provided that the FHR is monitored 4 times a day (46). The baseline variability can usually be assessed within 5-10 minutes and therefore monitoring of the FHR every 6 hours does not place a heavy workload on the staff. A variability less than 5 bpm is a cause for concern. In these cases monitoring is continued for one hour. Poor variability lasting longer than an hour, in the absence of any sedation, is an indication for immediate repeat of the nonstress test (NST). Poor variability for longer than 2 hours is an indication for delivery.

Acceleration patterns occur less frequently in growth retarded babies. Waiting for accelerations to occur in preterm pregnancies with a high prevalence of intrauterine growth retardation will prolong the monitoring time unneccessarily, placing an extra work load on the nursing staff. Since the introduction of frequent monitoring in the conservative management of patients with severe pre-eclampsia, the PNM rate has decreased to 24/1000 during the last part of the study on 1001 patients with severe preeclampsia (4). No intrauterine deaths occurred in the last 108 patients.

In units where the prevalence of abruptio placentae is low, less frequent monitoring is adequate. *Chari et al* (47) encountered no stillbirths in 68 women where the fetus was assessed daily. Their assessment included an NST, biophysical profile and amniotic fluid volume.

Doppler flow velocity waveforms of the umbilical artery. The use of umbilical artery flow velocity waveforms (FVW) have been shown to reduce perinatal mortality in high risk cases (48). Absent end diastolic FVW before 34 weeks' gestation is not an indication for delivery when the baseline FHR variability is still normal. Depending on the resistance index, FVW are done every week or two. Reverse flow during diastole is an indication for delivery, but these cases usually also have an abnormal FHR pattern. Absent end diastolic FVW in patients with severe preeclampsia before 28 weeks is indicative of a poor fetal or neonatal prognosis. In such situations termination of pregnancy should be considered rather than subjecting the mother to prolonged expectant management.

Ultrasound. Ultrasound early in pregnancy is important to confirm the gestational age and at 20 weeks to exclude congenital abnormalities, in mothers at risk of developing pre-eclampsia. Depending on the policy of departments, ultrasound may be done later in pregnancy to assess fetal growth or as part of the biophysical profile (49). However, we believe that frequent fetal heart rate monitoring gives a better overall assessment of the condition of the fetus. In addition, it gives a very clear indication as to when to deliver. Ultrasound is essential in patients with absent end diastolic flow velocity, who have not had early ultrasound, to exclude congenital abnormalities.

Cordocentesis. Cordocentesis is only indicated in patients where there is an urgent need to exclude a chromosomal abnormality, as one would not wish to continue with conservative therapy when the fetus is severely abnormal.

Amniocentesis. Amniocentesis is controversial. One argument is to do an amniocentesis to confirm lung maturity as one would not like to continue with expectant therapy should the lungs be mature. On the other hand, it has been demonstrated that with good fetal monitoring, the chances of intrauterine death are very low indeed. One should therefore not deliver for lung maturity alone, as some of the other organs may still be immature, and it may be safe for the fetus to remain in the uterus. In our unit only specific maternal or fetal reasons are indications for delivery or when a gestational age of 34 weeks has been reached.

CONTROL OF BLOOD PRESSURE DURING EXPECTANT MANAGEMENT Methyldopa is the drug most widely used since it has been shown to be safe (50, 51), also after prolonged follow up (52). As an alternative, nifedipine or labetalol are drugs of choice (1, 7). If single drug therapy is insufficient to control the blood pressure a combination of drugs should be used. When a combination is used, it is difficult to know which combination is most effective. *Walker* (53) recommends 10 mg oral nifedipine retard to start with, increasing it to 30 mg twice a day in addition to 200 mg labetalol four times daily.

Olah et al. (9) used methyldopa as the first drug, adding slow release nifedipine when the maximum dose of methyldopa was reached. *Moodley et al* (13) adds 75-200 mg monohydralazine per day if 2 g methyldopa/24 h is insufficient. At Tygerberg Hospital the regimen is to start with methyldopa 1 g immediately and 500 mg three times daily, increasing it to 500 mg every 6 hours. Nifedipine is added as a second drug, starting with10 mg per day and increasing it gradually to 60 mg per day. If these two drugs are still insufficient, prazosin is added, starting with 1 mg three times daily and rapidly increasing it to 21 mg per day if the blood pressure cannot be controlled below 160/110 mmHg *(Table 3).* Failure of these three drugs to control the blood pressure in patients with pre-eclampsia is an indication for delivery (4). In the

Table 3. **Tygerberg regimen of chronic blood pressure control**

First drug methyldopa:
1 g stat and 500 mg every 6 to 8 hours
maximum 2g/day

add second drug prazosin 1 mg three times daily
increase by 3 mg/day
maximum 21 mg/day

add third drug nifedipine 10 mg three times daily
increase to 60 mg/day

AIM: Keep blood pressure below 160/100 mmHg
not lower than 130/80 mmHg

Reprinted from Hypertensive disorders in Women, Sibai BM, Severe preeclampsia and eclampsia, page 50, 2001, with permission of Elsevier Science

chronic hypertensive patient we would add a diuretic in the form of amiloride/hydrochlorothiazide (54, 55).

WHEN AND HOW TO DELIVER Although the aim of expectant management is to reach a gestational age of 34-35 weeks and to deliver electively, maternal or fetal complications frequently necessitate earlier delivery *(Table 4).* As these complications, especially fetal distress or abruptio placentae, may arise very suddenly patients and staff should be informed about such possibilities, be on the alert to recognise it early and know what to do, should it happen *(Table 5).*

Table 4. **Common indications for delivery before 34-35 weeks' gestation**

Maternal
- Uncontrollable blood pressure
- Deteriorating renal functions
- Pulmonary edema
- Persistent HELLP syndrome
- Severe ascites
- Imminent eclampsia

Fetal
- Fetal distress
- Abruptio placentae
- Absent end-diastolic flow velocity of umbilical artery before 28 weeks' gestation

HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

Reprinted from Hypertensive disorders in Women, Sibai BM, Severe preeclampsia and eclampsia, page 50, 2001, with permission of Elsevier Science

Table 5. **Complications of severe pre-eclampsia**

Fetoplacental
- Poor fetal growth
- Abruptio placentae
- Intrauterine death
- Complications related to prematurity
- Neonatal death

Maternal
- Uncontrollable hypertension
- Renal failure
- Ascites
- Pulmonary edema
- HELLP syndrome
- Eclampsia
- Cerebral edema
- Intracranial haemorrhage
- Subcapsular hematoma
- Laryngeal edema
- Transient blindness
- Intravascular coagulation
- Maternal death

Complications of treatment
- Fluid overload
- Hypotension caused by antihypertensive drugs
- Neonatal complications due to unnecessary early delivery
- Complications of operative delivery

HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

Reprinted from Hypertensive disorders in Women, Sibai BM, Severe preeclampsia and eclampsia, page 51, 2001, with permission of Elsevier Science

The method of delivery depends on the indication for delivery such as fetal distress or underlying obstetric factors such as two previous Caesarean sections, breech presentation or an unfavorable cervix. If circumstances are favourable, membranes may be ruptured for induction or the cervix may be ripened by the local administration of prostaglandin E_2 . However, if there are fetal distress or an urgent maternal indication for delivery, Caesarean section is preferred. As could be expected, the Caesarean section rate is high. *Sibai et al* (7) delivered operatively in 73% of cases, which is almost similar to 68% of Odendaal et al (4).

MANAGEMENT AFTER 34-35 WEEKS Although there is still controversy regarding the expectant management of patients with early severe pre-eclampsia, most obstetricians

will readily agree that patients with severe pre-eclampsia should be delivered once a gestational age of 34 weeks, or at the utmost 35 weeks, has been reached.

MANAGEMENT DURING LABOUR

MATERNAL ASSESSMENT

Blood pressure. During labour or induction blood pressure should be recorded at least hourly and more frequently during acute control of hypertension. One should try to maintain values below 160/110mmHg, but not below 140/90 mmHg.

Urine testing Regular testing of urine for protein during labour is usually not necessary. Hourly or four hourly charts of urinary output is essential to diagnose oliguria or anuria in time.

Platelet count and liver function tests. These tests should be done at the beginning of induction and repeated during labour and after delivery to early diagnose HELLP syndrome.

FETAL ASSESSMENT

Fetal heart rate monitoring. Continuous fetal heart rate monitoring is essential as there are many potential causes of fetal distress in these patients (Table IV). Depending on the cervical dilatation and specific heart rate pattern, one should always try to determine the degree of fetal acidaemia by doing a scalp blood pH as unnecessary Caesarean section for minor or no distress should be avoided in these sick mothers.

MATERNAL FOLLOW-UP Women who had pre-eclampsia are at greater risk of having an underlying medical disease than women who were normotensive during pregnancy (56-62). In addition, women with chronic hypertension have a high risk of perinatal death and SGA newborns. *Selvaggi et al* (61) found that 57% of women who had hypertension in pregnancy will develop hypertension in successive pregnancies. *Dekker et al* (63) tested 101 patients with the history of early onset severe pre-eclampsia. Chronic hypertension was found in 39% of women. Of the 85 women treated for coagulation disturbances, 25% had protein S deficiency. Tests for activated protein C resistance was positive in 16%, hyperhomocystinemia was found in 18% and anticardiolipin antibodies in 29%. *Nisell et al* (62) found that 37% of women with the history of pregnancy induced hypertension and 20% with a history of pre-eclampsia were hypertensive when followed up 7 years later. Hypertension shows a high prevalence in black patients as 41% of them were found to be hypertensive during labour or the first 24 hours after delivery (64). Therefore, long-term follow-up is essential in patients who had early severe pre-eclampsia.

NEONATAL FOLLOW-UP In a matched control study 223 infants born to mothers with pre-eclampsia before 35 weeks were compared with a control group. It was found that maternal pre-eclampsia alone did not have an effect on the postnatal course (65).

Ounsted et al (66) studied the intellectual abilities of 242 children, born to women who had been hypertensive during pregnancy, at the age of 7″ years. Children whose mothers had developed superimposed pre-eclampsia had higher scores than those whose mothers had not had pre-eclampsia. In a small subgroup of particularly high-risk pregnancies, where the PNM rate was 10 times greater than the rest of the sample, the intellectual ability did not differ from that of the rest.

However, in another study it was found that children born to mothers with pre-eclampsia had a significantly lower mean mental developmental index and significantly more of these children had one or more impairments compared to the control group at 2 years of age (67). *Kirsten* (34) followed up 126 newborns at 24 months when a Griffiths developmental quotient (DQ) was done. A corrected score of 80 or more was found in 96% of newborns. No difference was found between those who had an RI < 95th centile, 95th to 99th and absent end diastolic flow velocity during pregnancy. Cognitive impairment was associated with poor socio-economic factors only and not with any abnormal FHR patterns or neonatal complications. Neurodevelopmental outcome was done on 157 children at 48 months. Motor development was normal in 97% of children born to mothers with early severe pre-eclampsia. Three percent had cerebral palsy.

FUTURE DEVELOPMENTS It has not been proven that antihypertensive therapy can restore endothelial function in patients with essential hypertension. However, chronic lipid-lowering therapy is effective in restoring endothelial function in patients with hypercholesterolemia. [68] Aiming therapy to specific underlying causes of hypertensive diseases may therefore be beneficial, especially if such therapy is started early. More studies are also needed to determine whether strict control of blood pressure can improve perinatal outcome and which combination of drugs is best for this control.

The use of ketanserin and aspirin for mild hypertension in early pregnancy resulted in an encouraging reduction in perinatal mortality and pre-eclampsia as well as an increase in birthweight and gestational age (69). However, it is still uncertain whether this is due to the antihypertensive or antiserotonin effect of ketanserin or whether a synergistic effect of this drug and aspirin played a role. Many more studies are therefore needed.

Management of patients with severe pre-eclampsia is only symptomatic. Blood pressure is controlled, convulsions are treated or prevented. As a last resort, the fetus and placenta is delivered as the latter is the only real effective way of reversing the pre-eclampsia. Until we really know what causes the disease, treatment will remain basically symptomatic.

REFERENCES

1. Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 1994; 84:626-30.
2. Sibai BM. Management of preeclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42:S96-S101.
3. Derham RJ, Hawkins DF, De Vries LS, Aber VK, Elder MG. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks, stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96:1173-8.

4. Odendaal HJ, Steyn DW, Norman K, Kirsten GF, Smith J, Theron GB. Improved perinatal mortality rates in 1001 patients with severe preeclampsia. S Afr Med J 1995; 85:1071-6.
5. Odendaal HJ, Pattinson RC, Du Toit R. Fetal and neonatal outcome in patients with severe preeclampsia before 34 weeks. S Afr Med J 1987; 71:555-8.
6. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grové D, Van W Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990; 76:1070-5.
7. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:818-22.
8. Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:733-8.
9. Oláh KS, Redman CWG, Gee H. Management of severe, early preeclampsia: is conservative management justified? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 51:175-180.
10. Visser W, Van Pampus MG, Treffers PE, Wallenburg HCS. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 53:175-81.
11. Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 63:147-54.
12. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:111-7.
13. Moodley J, Koranteng SA, Rout C. Expectant management of early onset of severe preeclampsia in Durban. S Afr Med J 1993; 83:584-7.
14. Odendaal HJ. Fetal heart rate patterns in patients with intra-uterine growth retardation. Obstet Gynecol 1976; 48:187-190.
15. Odendaal HJ, Burchell H. Raised uterine resting tone in patients with abruptio placentae. Int J Gynecol Obstet 1985; 23:121-124.
16. Vink GJ, Moodley J, Philpott RH. Effect of dihydralazine on the fetus in the treatment of maternal hypertension. Obstet Gynecol 1980; 55:519-522.
17. Schuitemaker NWE, Gravenhorst JB, Van Geijn HP, Dekker GA, Van Dongen PWJ. Maternal mortality and its prevention. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42:S31-5.
18. 18. Theron GB. Maternal mortality in the Cape Province, 1990-1992. S Afr Med J 1996; 86:412-8.
19. Sibai BM. Management and counselling of patients with preeclampsia remote from term. Clin Obstet Gynecol 1992; 35:426-36.
20. Seabe SJ, Moodley J, Becker P. Nifedipine in acute hypertensive emergencies in pregnancy. S Afr Med J 1989; 76:248-50.
21. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 70:328-33.
22. Lamming GD, Symonds EM. Use of labetalol and methyldopa in pregnancy-induced hypertension. Br J Clin Pharmacol 1979; 8:S217-222.
23. Mahmoud TZK, Bjornsson S, Calder A.A. Labetalol therapy in pregnancy induced hypertension: the effects on fetoplacental circulation and fetal outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50:109-13.
24. Ashe RG, Moodley J, Richards AM, Philpott RH. Comparison of labetalol and dihydrallazine in hypertensive emergencies of pregnancy. S Afr Med J 1987; 71:354-356.
25. MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. Pharmacotherapy 1983; 3:193-219.
26. Lunell NO, Hjemdahl P, Fredholm BB, et al. Acute effects of labetalol on maternal metabolism and uteroplacental circulation in hypertension of pregnancy. In: Riley A, Symonds EM (eds.). The investigation of labetalol in the management of hypertension in pregnancy. (International Congress Series, No. 591). Amsterdam: Excerpta Medica, 1981; 152.
27. Humphreys GS, Deboin DG. Ineffectiveness of propranolol in hypertensive Jamaicans. Br Med J 1968; 2:601-3.
28. Seedat YK. Race, environment and blood pressure: The South African experience. J Hypertens 1983; 1:7-12.
29. Seedat YK. Perspectives in hypertension. S Afr Med J 1992; 81:S1-8.
30. Editorial. Hypertension - in black and white. Lancet 1992; 339: 28-29.
31. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 359:1877-90.
32. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50:515-25.
33. Semchyshyn S, Zuspan FP, Cordero L. Cardiovascular response and complications of glucocorticoid therapy in hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:530-3.
34. Kirsten GF. The long term neurodevelopmental outcome of infants born to mothers with severe preeclampsia and absent enddiastolic umbilical artery flow velocity waveforms. M.D. dissertation, promotor HJ Odendaal, University of Stellenbosch, 1996.
35. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994; 343:619-29.
36. Yeh SY, Paul RH, Cordero L, Hon EH. A study of diazepam during labor. Obstet Gynecol 1974; 43:363-73.
37. De Haan J, Van Bemmel JH, Stolle LAM, Veth AFL, Janssens J, Eskes TKAB. Trend detection in the fetal condition. Int J Gynaecol Obstet 1972; 10:202-6.
38. Cetrulo CL, Schifrin BS. FHR patterns preceding death in utero. Obstet Gynecol 1976; 48:521-7.
39. Chua S, Redman CWG. Prognosis for preeclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 43:9-12.
40. Sibai BM. Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1049-55.
41. Odendaal HJ, Pienaar ME. Are high uric acid levels in patients with early preeclampsia an indication for delivery? S Afr Med J 1997; 87:213-8.
42. Brink AL, Odendaal HJ. Risk factors for abruptio placentae. S Afr Med J 1987; 72:250-252.
43. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Andersen GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:32-37.
44. Odendaal HJ, Pattinson RC, Du Toit R, Grové D. Frequent fetal heart-rate monitoring for early detection of abruptio placentae in severe proteinuric hypertension. S Afr Med J 1988; 74:19-21.
45. Smith JH, Anand KJS, Cotes PM, et al. Antenatal fetal heart variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:980-989.
46. Odendaal HJ, Steyn W, Theron GB, Norman K, Kirsten GF. Does a nonreactive fetal heart rate pattern really mean fetal distress? Am J Perinatol 1994; 11:194-198.

47. Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1207-10.
48. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1379-87.
49. Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman C. Antepartum determination of fetal health: composite biophysical profile scoring. Clin Perinatol 1982; 9:285-96.
50. Redman CWG. Hypertension in pregnancy. In: Obstetrics. Turnbull AC, Chamberlain G editors. London: Churchill Livingstone, 1989, 767-84.
51. Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, et al. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet 1976; 2:753-6.
52. Cockburn J, Ounsted M, Moar VA, Redman CWC. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet 1982; 8273:647-649.
53. Walker JJ. Care of the patient with severe pregnancy induced hypertension. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65: 127-135.
54. Rienhardt GW, Steyn PS, Odendaal HJ. Conservative management of severe chronic hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 57:215-7.
55. Hall DR, Odendaal HJ. Addition of a diuretic to antihypertensive therapy for early severe hypertension in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1998; 60:63-4.
56. Dekker GA, Van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. Curr Op in Obstet Gynecol 1992; 4:10-22.
57. Pattinson RC. Antenatal detection of small-for-gestational-age babies. Choice of a symphysis-fundus growth curve. S Afr Med J 1988; 74:282-3.
58. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1011-6.
59. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrence risk and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1408-12.
60. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:410-16.
61. Selvaggi L, Loverro G, Schena FP, Manno C, Cognazzo G. Long term follow-up of women with hypertension in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1988; 27:45-9.
62. Nisell H, Lintu H, Lunell NO, Möllerström G, Pettersson E. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:876-81.
63. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch MS, Huiggens PC, Von Blomberg BME, Jacobs C, Van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1042-8.
64. Cronjé HS, Bam RH, Muir AR, Schoon MG, Niemand I. The prevalence of postpartum hypertension in black women. J Obstet Gynaecol 1996; 16:331-4.
65. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1785-92.
66. Ounsted M, Moar VA, Cockburn J, Redman CWG. Factors associated with the intellectual ability of children born to women with high risk pregnancies. Br Med J 1984; 288:1038-41.
67. Szymonowicz W, Yu VYH. Severe preeclampsia and infants of very low birth weight. Arch Dis Child 1987; 62:712-6.
68. Schmieder RE, Schobel HP. Is endothelial dysfunction reversible? Am J Cardiol 1995; 76:A117-21.
69. Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. Lancet 1997; 350:1267-71.

A hyperphosphataemia klinikai jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben

Clinical significance and treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure

Marton Adrienn[1], Ambrus Csaba[2], Mucsi István[1,2,3]
Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika[1], FMC-SE Dialízis Központ[2], Budapest,
Dept. of Medicine, University of Toronto[3], Kanada

Levelezési cím:
Mucsi István
21 Mayfair Ave, Apt. 414.
Toronto, ON
M5N 2N5 Canada
Fax: 416-243-4221, e-mail: mucsist@net.sote..hu

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus veseelégtelenség (KVE) progressziója során a glomerularis filtratiós ráta (GFR) csökkenése következtében már korán foszfát- (P) retentio, hyperphosphataemia alakul ki. Viszonylag régóta ismert, hogy a hyperphosphataemia a szekunder hyperparathyreosis kialakulásának igen fontos tényezője. Az utóbbi években ugyanakkor több olyan adat is ismertté vált, amelyek arra utalnak, hogy a hyperphosphataemia szerepet játszik a cardiovascularis kalcifikáció patomechanizmusában, s részben ettől függetlenül is fontos rizikófaktora a dializált betegek mortalitásának. Egyes feltételezések szerint ebben nemcsak a hyperphosphataemia, hanem az ennek kezelésére irányuló terápiás erőfeszítések is szerepet játszhatnak. Mindezek miatt az elmúlt években intenzív kutatás irányult a hyperphosphataemia patogenetikus szerepének megismerésére, valamint új, hatékony és kevesebb mellékhatást okozó terápiás eljárások kidolgozására.

Összefoglalónkban röviden áttekintjük a hyperphosphataemia kialakulásának patomechanizmusát, a magas szérum-P potenciális cardiovascularis kóroki szerepét alátámasztó adatokat, valamint a terápiás lehetőségeket.

Kulcsszavak: **hyperphosphataemia, foszfátkötők, cardiovascularis mortalitás, calciphylaxis, sevelamer HCl, krónikus veseelégtelenség, dialíziskezelés**

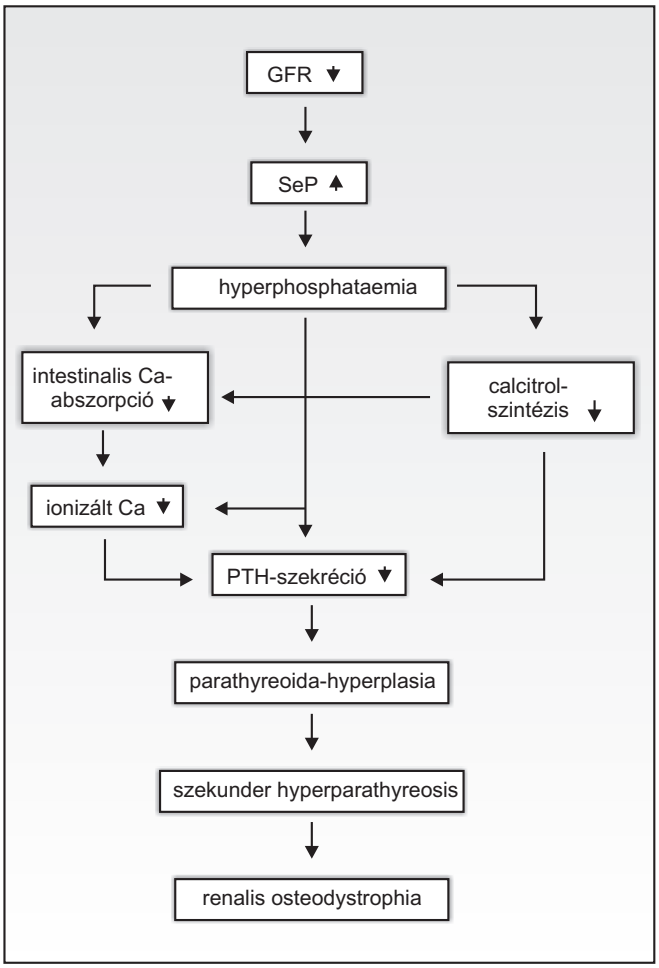
SUMMARY Phosphate retention and hyperphosphatemia is an early consequence of the decrease of the glomerular filtration rate during the progression of chronic renal failure. It has been known for a long time that hyperphosphatemia plays a central role in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. More recently, however, several studies were published that suggested a link between hyperphosphatemia and the pathomechanism of cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure. It has also been suggested that hyperphosphatemia is an independent predictor of mortality in this patient population. Several authors suggested that besides hyperphosphatemia, therapeutic factors that aim to reduce serum phosphorus levels might also contribute to increased cardiovascular risk. Consequently, intense research has been directed to understand the potential pathogenetic role of hyperphosphatemia and also to develop new and effective therapeutic agents with less potential side effects to treat hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. In this overview we briefly summarize the pathogenetic processes leading to hyperphosphatemia in chronic renal failure, the data supporting a potential role of high serum phosphorus in the increased cardiovascular risk and review the terapeutic options to control serum phosphorus in patients on maintenance dialysis.

Key-words: **hyperphosphatemia, phosphate binders, calciphylaxis, cardiovascular mortality, sevelamer HCl, chronic renal failure, dialysis**

A HYPERPHOSPHATAEMIA KIALAKULÁSA KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN A foszfátanyagcsere szabályozásának egyik fontos lépése a P transzportja a bél- (felső vékonybél) és a vese- (proximalis tubulus) epitheliumon keresztül. E folyamatban a meghatározó tényező a P belépése az epithelsejt apicalis membránján keresztül. Az itt található foszáttranszportert nemrégiben klónozták, s ismert, hogy e transzporter számos élettani és patofiziológiai szabályozó mechanizmus célpontja. A proximalis tubulusban az apicalis P-transzport legfontosabb regulátora a szérum-P-szint és a parathormon (PTH).

A vesebetegség progressziójával csökken a működő nephronok száma, de a megmaradó nephronok túlműködése egy ideig kompenzálja a kiesett funkciót. A foszfor tubularis reabsorptiója – elsősorban a megemelkedő PTH hatására – csökken, ezáltal kiválasztása fokozódik. Később már a magas PTH sem képes a szérum-P normális szinten tartására, s hyperphosphataemia alakul ki . A hyperphosphataemia azután számos lépésen keresztül szekunder hyperparathyreosis, renalis osteodystrophia, cardiovascularis kalcifikációk kialakulására vez*et (1. ábra).*

Az ép és kóros P-anyagcsere ismertetésénél a fentiek mellett mindenképpen ki kell térni a csontszövet szerepére, hiszen a csontban található a szervezet kalcium- (Ca) és P-készletének legnagyobb része. A csontszövet anyagcseréje komplex szabályozás alatt áll, s ez a szabályozás a KVE progressziója során súlyosan károsodik. A szekunder, majd tercier hyperparathyreosis következtében jelentős mértékben megemelkedett PTH-szint fokozza a csontból történő Ca- és P-kiáramlást, s ezzel a hyperphosphataemia súlyosbodását idézi elő. A csont szabályozó szerepe károsodik akkor is, ha nem hyperparathyreosis, hanem különféle okok miatt relatív hypoparathyreosis, s a renalis osteodystrophia lassú csontátépüléssel járó formája jön létre a dializált betegben. Ilyenkor a csontszövet nem képes pufferelni a szérumkalcium- és kisebb mértékben foszfátszint ingadozásait, s fokozódik a hypercalcaemia (és a hyperphosphataemia) kockázata, s ezzel fokozódik az extraossealis kalcifikáció kialakulásának veszélye.



1. ábra. **A hyperphosphataemia szerepe a szekunder hyperparathyreosis patogenezisében**

A HYPERPHOSPHATAEMIA KLINIKAI JELENTŐSÉGE Bár összefoglalónk fókuszában a szérum-P klinikai jelentősége, a hyperphosphataemia kezelése áll, feltétlenül meg kell említenünk, hogy a különböző kórfolyamatokban nemcsak a magas P-szint játszik szerepet, hanem igen fontos, hogy ez a P-koncentráció milyen Ca-koncentrációval jár együtt. Bár számos cellularis folyamatban a P közvetlen hatása (is) játszik szerepet (pl. PTH-transzkripció, simaizomsejtek anyagcseréje), más folyamatokban a CaxP szorzat szerepe érvényesül (pl. cardiovascularis kalcifikáció, calciphylaxis). Ennek jelentőségét mindenképpen figyelembe kell vennünk, s bár a továbbiakban leginkább magas szérum-P-szintről beszélünk, legtöbb esetben az emelkedett CaxP szorzat szinonimaként értendő.

A szekunder hyperparathyreosis definíciója korántsem magától értetődő, ennek részletes tárgyalása azonban meghaladja jelen dolgozatunk kereteit – az érdeklődőknek javasoljuk a közelmúltban megjelent összefoglalók elolvasását. Az állapot ugyanakkor jelenleg is igen gyakori komplikációja a krónikus veseelégtelenségnek, s bár prevalenciája széles határok között változik az egyes közlemények szerint, hazai gyakoriságát a dializált betegek kb. 30–50%-ára becsülhetjük. Klinikai jelentőségét az adja, hogy számos uraemiás komplikáció patogenezisében szerepet játszik: ide sorolhatjuk a renalis osteodystrophia gyors átépüléssel járó formáját; a myocardialis fibrosist, renalis anaemiát stb. A hyperphosphataemia legalább három mechanizmussal emeli a PTH szintjét. A szérum-P emelkedése a szérum-Ca csökkenését idézi elő, s az a PTH-termelés és -szekréció egyik legerősebb stimulusa. A magas szérum-P-szint gátolja a vesében található 1-alfa-hidroxiláz aktivitását, s ezzel csökkenti az aktív D-vitamin ($1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$) szintjét. Ennek következtében csökken a Ca bélből való felszívódása, továbbá csökken az aktív D-vitamin PTH-termelődést gátló közvetlen hatása is. Végül a P közvetlenül transzkripciós szinten is fokozza a PTH termelődését.

Az elmúlt években epidemiológiai, állatkísérletes és in vitro tanulmányok is elemezték a magas szérum-P és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kapcsolatát. Már korai vizsgálatok rámutattak arra, hogy dializált betegekben igen gyakori a myocardialis, valvularis és vascularis kalcifikáció. A myocardialis kalcifikáció – a myocardium fibrosisával együtt – a szívizomzat systolés és diastolés funkciójának progresszív romlásához vezet, a valvularis kalcifikáció pedig billentyű-

diszfunkciót okozhat. Ennél is nagyobb a potenciális jelentősége a vascularis kalcifikációnak. A mediasclerosis és az intimakalcifikáció – mely különböző patomechanizmussal alakul ki, s eltérő következményekre vezethet – egyaránt hozzájárulhat a krónikus vesebetegek fokozott cardiovascularis mortalitásához.

Számos közlemény különböző módszerekkel igazolta, hogy a cardiovascularis kalcifikáció az erekben a rugalmasság csökkenését eredményezi, s ez a mortalitás független prediktora. Míg a mediasclerosis az aterosclerosistól jórészt függetlenül jön létre, a coronariákban megfigyelhető intraluminális intima kalcifikáció az ateroszklerotikus plakkokban alakul ki . A coronariákban található kalcium lerakódás neminvazív módszerekkel – elektronsugár CT, EKG-vezérelt helikális CT – mérhető, s az e módszerekkel kapott kalciumpontszám a később bekövetkező cardiovascularis morbiditás prediktorának bizonyult . Egyes adatok szerint fordított korreláció mutatható ki a coronariakalcifikáció és a csonttömeg között, ami felveti a kóros csontanyagcsere kóroki szerepének lehetőségét e folyamatokban.

Az uraemiás betegekben tapasztalható fokozott vascularis kalcifikáció patomechanizmusában igen érdekes mechanizmusok játszanak szerepet. Már 1863-ben *Virchow* felvetette, hogy az érfalmeszesedés kialakulása nem pusztán passzív kalcifikáció, hanem aktív „osszifikáció" volna. Az utóbbi években számos vizsgálat eredménye megerősíteni látszik ezt a korai feltételezést. Az érfal simaizomrétegének egyes sejtjei megfelelő körülmények között az osteoblastokhoz hasonló tulajdonságokra tesznek szert, s számos, a csontosodással kapcsolatos gén – bone-gla fehérje, osteoprotegerin, osteopontin stb. – expressziójára képesek. A kísérletek tanusága szerint hyperphosphataemia hatására a simaizomsejtekben kalcifikáció és csontspecifikus gének expressziója figyelhető meg, s ez a simaizomsejtekben is megtalálható foszfáttranszporter specifikus gátlásával csökkenthető volt . E folyamatok további intenzív vizsgálata várható, s remélhetőleg az eredmények közelebb visznek majd e bonyolult folyamatok megértéséhez, s a fokozott extraossealis kalcifikáció csökkentéséhez, megelőzéséhez.

A fent részletezett folyamatok feltehetően szerepet játszanak egy további, meglehetősen ritka, de igen súlyos uraemiás szövődmény, a calciphylaxis kialakulásában is. A calciphylaxis patológiai alapja a kiserek (30–600 mikrométer átmérő) falának kalcifikációja. Bár a calciphylaxis ritka betegség, prognózisa igen rossz, általában egy éven belül halálhoz vezet, legtöbbször infectiós szövődmények következtében. A calciphylaxis és a hyperphosphataemia, illetőleg a magas CaxP szorzat közötti kapcsolat vizsgálata ellentmondó eredményekre vezetett, s csak kevés esetben sikerült meggyőzően demonstrálni a hyperphosphataemia vagy a magas CaxP és a calciphylaxis közötti kapcsolatot. Ebben az is szerepet játszhat, hogy a calciphylaxis patogenezisében a hosszabb időszakra jellemző, átlagos értékek és nem a diagnózis időpontjában fennálló szintek lényegesek. Ennek megfelelően a közelmúltban közölt tanulmányok kapcsolatot igazoltak a hosszabb időn át fennálló átlagos szérumfoszfátszint és a calciphylaxis rizikója között.

Ugyanakkor az utóbbi években egyre több olyan adat merült fel, amely felidézi az 1980-as évek közepének aggasztó felismerését. Egyes vizsgálatok eredményenek ismeretében felmerült annak a lehetősége, hogy a kalciumtartalmú foszfátkötő nagy adagban történő alkalmazása hozzájárul a dializált betegek körében tapasztalható nagyfokú cardiovascularis kalcifikáció kialakulásához. Kétségtelen, hogy a kalcium-karbonát adagja az adinámiás csontbetegség egyik független prediktora volt, s az adinámiás csont hajlamosít az extraossealis kalcifikációk kialakulására. Egy, közelmúltban megjelent vizsgálatban kapcsolatot találtak a CaxP szorzat és a coronariakalcifikációk mértéke között dializált betegekben, s a szerzők felvetették a foszfátkötők szerepének lehetőségét. Egy másik, randomizált tanulmányban a sevelamer és kalciumtartalmú foszfátkötők összehasonlítása során azt találták, hogy a kalciumtartalmú készítményt kapó csoportban fokozott volt a coronariameszesedés progressziója. Ugyanakkor ismeretesek olyan vizsgálatok is, ahol az extenzív cardiovascularis kalcifikáció olyan betegekben is kimutatható volt, akik egyáltalán nem szedtek kalciumtartalmú készítményeket.

A jelenleg ismert adatok semmiképpen nem elegendőek a kérdés egyértelmű megválaszolásához, s még a kalciumsók patogenetikai szerepét látszólag alátámasztó adatokkal szemben is több kérdés fogalmazható meg. Ugyanakkor az ismétlődő tömegméretű iatrogenia lehetősége mindenképpen aggasztó lehet, s mindezek ismeretében nem meglepő, hogy nagy erőkkel folynak olyan kutatások, melyek újabb, nem toxikus foszfátkötők kifejlesztését célozzzák.

Bár az utóbbi években több vizsgálat eredményei alátámasztani látszanak a Ca- és P-anyagcsere és a vascularis kalcifikáció közötti kapcsolatot, feltétlenül hangsúlyoznunk kell, hogy perdöntő adat e kapcsolat egyértelmű igazolására jelenleg nem áll rendelkezésre. Az e kérdéskörben publikált klinikai adatok olyan – elsősorban keresztmetszeti, illetve retrospektív – vizsgálatokból származnak, amelyek nem alkalmasak oksági kapcsolat megállapítására. Ezen kívül egyes vizsgálatokban nem is sikerült egyértelmű kapcsolatot kimutatni a Ca-, P-szint, CaxP szorzat, esetlegesen kalciumtartalmú foszfátkötők adagja és a kalcifikáció súlyossága között, s olyan adatok is ismertek, melyek szerint súlyos kalcifikáció olyan betegekben is kimutatható volt, akik korábban egyáltalán nem szedtek kalciumtartalmú gyógyszereket.

Mindazonáltal a jelenlegi ismeretek arra utalnak, hogy az uraemiás betegekben tapasztalható nagyfokú cardiovascularis kalcifikáció, nagymértékben fokozott cardiovascularis mortalitás, valamint a kalcium- és foszforanyagcsere megbomlása között kapcsolat van . E feltételezett kapcsolat egy nyilvánvalóan nagyon összetett kórfolyamat egyik tényezője, s abban a hyperphosphataemia (magas CaxP) mellett a betegek kóros lipidanyagcseréje, nagymértékben emelkedett homocisztein szintje, a fokozott oxidatív stress, az „advanced glication end products" magas szintje (AGEs), gyulladásos komponensek is szerepet játszanak. Annyi azonban már a jelenlegi ismeretek birtokában is leszögezhető, hogy a vesebetegek ásványianyag-cseréjének lehetőség szerint minél teljesebb rendezése, a CaxP normáltartományban tartása fontos tényező a betegek életkilátásainak javítása szempontjából.

A következőkben azt tekintjük át, milyen terápiás lehetőségeink vannak a hyperphosphataemia megelőzésére és kezelésére a leginkább érintett dializált populációban. A dolgozatban az étrend, a foszfátkötők és a dialízis szerepét tekintjük át.

Terjedelmi korlátok miatt nem érintünk olyan további, jelenleg intenzíven kutatott kérdéseket (kalcimimetikumok, D-vitamin-analógok, predialízis időszak), amelyek közvetve vagy közvetlenül kapcsolódnak a tárgyalt kérdéskörhöz, de részletes tárgyalásuk túlmutat összefoglalónk keretein.

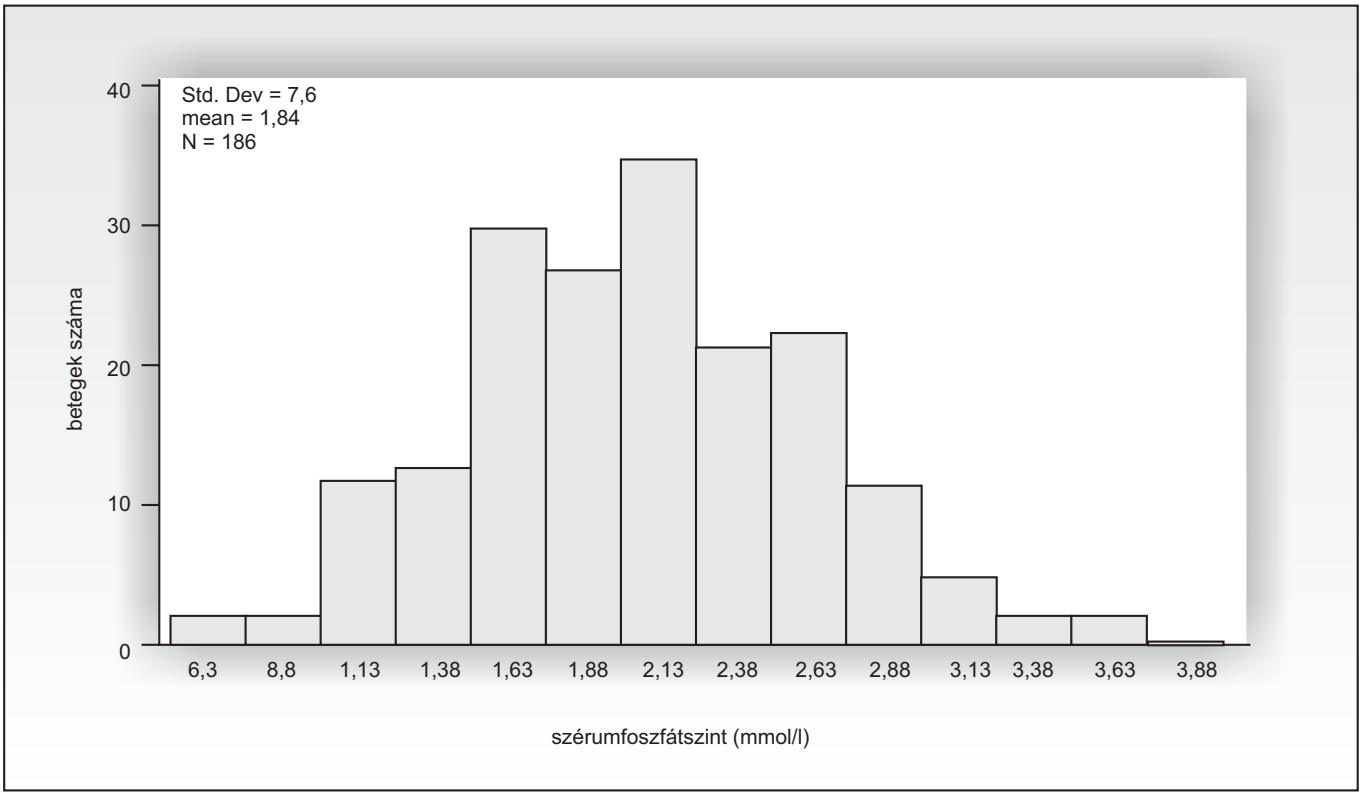
A HYPERPHOSPHATAEMIA KEZELÉSE

AZ ÉTREND SZEREPE A HYPERPHOSPHATAEMIA MEGELŐZÉSÉBEN A hyperphosphataemia kezelésében első és igen fontos – bár nem könnyen alkalmazható – eszköz az étrend foszfortartalmának csökkentése. A minden orvosi beavatkozás hatásfokát csökkentő compliance-problémákon túlmenően ez esetben egyéb, nehezen megoldható kérdések is felmerülnek. Az átlagos „nyugati" vagy európai étrend foszfortartalma tág határok között, az étrend fehérjetartalmától függően napi 800–2000 mg (26–67 mmol) között változhat . A legtöbb foszfort a hús, hal, tejtermékek, egyes növényi eredetű táplálék, valamint a különböző üdítőitalok tartalmazzák. A félkészételek, konzervek általában lényegesen több foszfort tartalmaznak, mint a nyers, természetes készítmények.

A különböző stádiumban lévő vesebetegek számára előírt étrend – ismét a fehérjetartalomtól függően – napi 550–1100 mg (18–36 mmol) foszfort tartalmaz. Az étrend foszfortartalmának további csökkentése a fehérjetartalom csökkentése nélkül lényegében nem lehetséges. Tartósan dializált betegek esetében a katabolizmus irányába eltolódó anyagcsere miatt napi 1,0–1,2 g/kg fehérjét tartalmazó étrend javasolt , s ez az étrend körülbelül napi 800–1200 mg (26–40 mmol) foszfát bevitelét jelenti. A rendelkezésre álló adatok szerint a táplálékkal a tápcsatornába kerülő foszfor mintegy 40–80%-a szívódik fel, s így a felszívódó foszfát mennyisége napi 10–30 mmol vagy heti 70–210 mmol között ingadozik, s ez általában meghaladja a maradék vesefunkció, illetve a dializisterápia révén eltávolítható foszfor mennyiségét, s a dializált betegek jelentős részében foszfátretenció, hyperphosphataemia alakul ki *(2. ábra).*

A DIALÍZIS SZEREPE A HYPERPHOSPHATAEMIA KEZELÉSÉBEN A hemodialízis során eltávolítható foszfor mennyisége alkalmanként 20–40 mmol, azaz heti 60–120 mmol, míg CAPD esetén a hetente eltávolítható foszfor mennyisége ennél kevesebb, kb. heti 70–85 mmol. Ez azt jelenti, hogy a dializált betegek jó részénél még az étrendi előírások betartása esetén is pozitív foszfátegyensúly alakul ki, azaz foszfátkötők alkalmazása nélkül szervezetükbe több foszfor kerül, mint amennyi a maradék vesefunkció, illetve a dialízis révén eltávolítható.

Bár korábban feltételezték, hogy a dializátum, illetve az alkalmazott puffer módosításával az eltávolított foszfor mennyisége növelhető, későbbi közlemények ezt a feltételezést nem támasztották alá. Egyes közlemények arra utalnak, hogy a hemofiltráció, illetve a hemodialfiltráció a konvektív transzfer hozzájárulása révén hatékonyabb a foszforeltávolítás szempontjából, mint a konvencionális dialíziskezelés, az eddig megjelent közlemények alapján azonban ez az előny klinikailag nem számottevő. Több, tanulmány eredményeire támaszkodva mondhatjuk, hogy a hagyományos hemodialízis



2. ábra. **A szérumfoszfátszint alakulása három budapesti dialízisosztály betegeinél (2000. évi adat)**

során az eltávolított foszfor mennyiségét elsősorban a dializátor felszíne, s a dialízis kezdetén mérhető szérumfoszforszint határozza meg, míg e tekintetben egyéb tényezők szerepe jelenlegi ismereteink alapján nem tűnik lényegesnek.

A szérumfoszfátszint dialíziskezelés során történő változásait leíró vizsgálatokból tudjuk, hogy a szérumfoszfátszint meredeken csökken a dialízis első két órája során, s a változás mértéke a későbbiekben meglehetősen csekély. Ezzel párhuzamosan az eltávolított foszfát mennyisége is lényegesen csökken a dialíziskezelés második felében. Azt is tudjuk, hogy a dialíziskezelés befejezését követő órákban a szérumfoszfátszint jelentős mértékben megemelkedik. Mindennek az az oka, hogy a jelenleg általánosan használt dializátorok alkalmazása esetén a plazmafoszforszint relatíve gyorsan ekvilibrálódik a dializátummal, s a plazma és a dializátum között fennálló koncentrációgrádiens jelentős mértékben lecsökken. A plazma és a szervezet többi, foszforanyagcsere szempontjából fontos kompartmentje közötti foszfáttranszport ugyanakkor meglehetősen lassú, s így a mebránon keresztül történő transzport mértéke a dialízis második felében lecsökken. Ezek alapján többen arra a következtetésre jutottak, hogy a dialízis időtartamának növelése, vagy a dializátor transzportjellemzőinek javítása nem növeli számottevően a dialízis során eltávolított foszfor mennyiségét.

Mindezek miatt újabban többféle próbálkozás történik annak érdekében, hogy a hagyományos heti 3x4 órás kezelési idő megváltoztatása révén javítsák a dialíziskezelés hatékonyságát, s ezáltal a hyperphosphataemia is hatékonyabban kezelhető legyen. *Buoncristiani és munkatársai* betegeiket naponkénti rövid dialízissel kezelik, s eredményeik arra utalnak, hogy e módszerrel kiváló hatásfokú kezelés érhető el, s betegeik uraemiás tünetei nagymértékben enyhültek a naponta végzett rövid (2 órás) dialízis kezelés mellett. Egy korai közleményükben arról is beszámoltak, hogy a hyperphosphataemia is hatékonyan kezelhető e módszerrel. Ennek magyarázata részben abban rejlik, hogy a 6x2 óra alatt eltávolított P mennyisége lényegesen nagyobb, mint a 3x4 óra alatt eltávolított P mennyisége, hiszen a fentiek értelmében az első két órában mindig viszonylag nagyobb a P-koncentráció grádiense a plazma és a dializátum között. Az azóta eltelt időben több közlemény is megerősítette ezeket a korai eredményeket, s egyre több központban végeznek naponkénti dialízis kezelést krónikus dializált betegeken. (Kanadában az egészségügyi biztosító finanszírozza a naponkénti hemodialíziskezelést.)

A hagyományos dialízisparamétereket a franciaországi tassin-i munkacsoport más irányba változtatta meg: *Charra és munkatársai* betegeiket heti 3x8 órán keresztül dializálják. A tassin-i központban dializált betegek életkilátásai a világon a legjobbak, s ez részben annak köszönhető, hogy a hosszú dialízis révén volumenstátusuk rendezhető, s vérnyomásuk a legtöbb esetben antihipertensiv gyógyszerelés nélkül is a normáltartományban van. Részletes elemzés nélkül utaltak arra is, hogy az egyéb, metabolikus zavarok rendezése terén is jó eredmények érhetők el e módszer révén.

E két megközelítés előnyeit ötvözi a Torontóban kidolgozott új dialízismodalitás, az éjszakai otthoni dialízis (Nocturnal Home Hemodialysis – NHD). Az egyelőre még kísérleti stádiumban lévő programban kezelt betegek megfelelő tréning után otthon heti 5–7 nap, éjszakánként 6–8 órás dialíziskezelést alkalmaznak – önmagukat kezelik. E program a dialízissel foglalkozó szakmai közélmény érdeklődésének az utóbbi években egyik központi témája volt.

A módszer eredményeit elemző egyik első közleményben arról számoltunk be, hogy a hagyományos dialízisről NHD-re átkerülő betegek esetében a naponkénti P-eltávolítás lényegében megegyezett a hagyományos dialízis során egy kezelés alatt eltávolított P mennyiségével, így a hetenkénti P-eltávolítás NHD esetén körülbelül kétszerese volt a hagyományos dialízissel elérhető mennyiségnek. Ennek következtében a betegek néhány hónap után abbahagyhatták a foszfátkötők szedését, s szérum-P-szintjük étrendi korlátozás nélkül is a normál tartományban maradt. A vizsgálat során mért körülblül napi 25 mmol P-eltávolítás esetén a beteg nyugodtan fogyaszthat átlagos „nyugati" étrendet (40–50 mmol P naponta), hiszen az elfogyasztott foszfornak csak körülbelül fele szívódik fel, s a naponkénti dialízis mellett a beteg P-anyagcseréje egyensúlyban marad. A programban jelenleg több beteg esetében foszfátot kevernek a dializátumhoz a hypophosphataemia kialakulásának megelőzése érdekében. Mindennek különösen nagy jelentősége lehet a Ca-tartalmú foszfátkötők cardiovascularis kalcifikációban játszott feltételezett szerepének ismeretében. Ontarióban a naponkénti éjszakai otthoni dialízis egészségbiztosító általi finanszírozásáról 2003. első felében dönt az egészségügyi kormányzat.

Ezen „innovatív" dialízismodalitások mindenképpen igéretesnek tűnnek, a kezdeti eredmények alapján alkalmazásuk révén lényegesen javíthatók a dializált betegek biokémiai paraméterei, s feltehetően életkilátásaik is. Ugyanakkor hangsúlyoznunk kell, hogy mindeddig nem történt olyan vizsgálat, amely egyértelműen, megfelelő (prospektív, kontrollált, randomizált) vizsgálati elrendezést alkalmazva hasonlította volna össze a különböző dialízismodalitásoknak a kemény klinikai végpontokra gyakorolt hatását. Tudomásunk szerint az USA-ban jelenleg folynak egy ilyen vizsgálat előkészületei, eredmény azonban csak évek múltán várható.

FOSZFÁTKÖTŐK Mivel az étrendi megszorítások általában nem elegendőek ahhoz, hogy a dializált beteg foszfátegyensúlya neutrális maradjon, s a fent tárgyalt innovatív dialízismodalitások egyelőre kevés beteg számára érhetők el, a hyperphosphataemia kezelésének, illetve megelőzésének központi eszköze a foszfátkötők alkalmzása marad. Viszonylag könnyen megfogalmazhatók azok a főbb kritériumok, amelyek egy ideális foszfátkötőt jellemeznének: nagy affinitással kösse a foszfort; gyors hatás és nagy kötőkapacitás jellemezze, amely lehetővé tenné a kis adagok alkalmazását; a gastrointestinalis traktus viszonyai között oldhatatlan legyen s ne szívódjék onnan fel; ne legyen toxikus; egyszerűen legyen adagolható; ne legyen mellékhatása; olcsón legyen előállítható. Ugyanakkor a lista áttekintésekor az is látható, hogy ezek a feltételek a klinikai gyakorlatban jelenleg alkalmazott készítmények esetében nem teljesülnek *(1. táblázat)*. A dialíziskezelés hőskorában, az 1960-as és hetvenes években lényegében kizárólag kalcium-karbonátot használtak a hypocalcaemia korrekciójára és a hyperphosphataemia kezelésére.

Az 1970-es években a kalcium-karbonátot felváltotta az alumíniumtartalmú gyógyszerek alkalmazása. E készítmények igen hatékony foszfátkötők, ugyanakkor alkalmazásuk

1. táblázat. **A gyakorlatban alkalmazott foszfátkötők főbb jellemzői**

Foszfátkötő	Előny	Hátrány
Kalcium-karbonát	olcsó hatékony	csak savi pH-n oldódik nagy adagok szükségesek gastrointestinalis mellékhatások hypercalcaemia *cardiovascularis kalcifikáció??*
Kalcium-acetát	olcsó hatékony minden pH-n oldódik	rosszul tolerálható, rossz a compliance nagy adagok szükségesek gastrointestinalis mellékhatások hypercalcaemia *cardiovascularis kalcifikáció??*
Alumíniumsók	lehatékonyabb foszfátkötő minden pH-n hatékony olcsó	csontban, agyban, szívben és májban akkumulálódik toxikus átmeneti alkalmazása esetén szoros monitorozás szükséges
Lantán-karbonát	minden pH-n hatékony	potenciális toxicitás? nincs forgalomban
Vas(III)-hidroxid	hatékony olcsó	nincs forgalomban
Sevelamer-HCl	hatékony nem tartalmaz kalciumot, alumíniumot csökkenti az LDL-koleszterint feltételezetten biztonságos	gastrointestinalis mellékhatások nagy adagok szükségesek compliance hosszabb távon problémás nagyon drága

súlyos, tömeges toxicitásra, iatrogen epidémiára vezetett. Bár már az alumíniumsók alkamazásának kezdetén felmerültek a toxicitással kapcsolatos aggályok, a probléma valódi súlyosságát csak az 1980-as évek közepére ismerték fel. Ettől kezdődően ismét a kalciumtartalmú készítmények váltak a domináns foszfátkötő szerekké, s lényegében ez a helyzet a mai napig nem változott. Az alumíniumtartalmú sók alkalmazása nem szűnt meg teljesen, egyes becslések szerint a dializált betegek 20–30%-a átmenetileg szed ilyen készítményeket.

Az utóbbi években több olyan készítménnyel történtek vizsgálatok, amelyek elvileg mentesek az alumínium bizonyított és a kalcium feltételezett mellékhatásaitól (lantán, vas(III)vegyülletek, sevelamer HCl). Ezek közül jelenleg csak a sevelamer került be a klinikai gyakorlatba, s az e készítménnyel kapott eredmények igen biztatóak – s amennyiben a folyamatban lévő klinikai tanulmányok kedvező eredménnyel zárulnak, az alapvetően változtathatja meg a hyperphosphataemia kezelésének napi gyakorlatát.

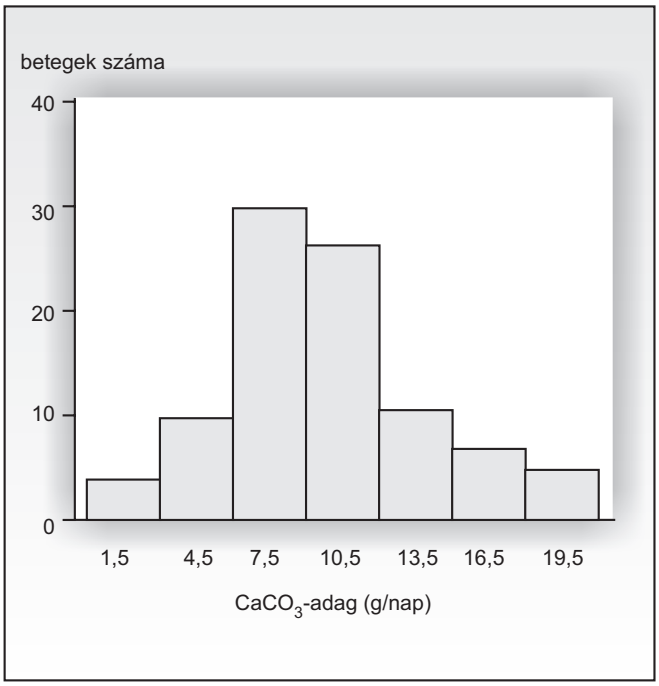
A gyakorlati kérdésekhez visszatérve azt mondhatjuk, hogy bár az alumíniumtartalmú foszfátkötők alkalmazása feltétlenül kerülendő, egyes esetekben adásuk megkísérelhető. Súlyos, nem kontrollálhtó hyperphosphataemia esetén, amikor a beteg a nagy dózisú kalciumtartalmú foszfátkötő szedése melett hypercalcaemiássá is válik, 1-2 hónapig megkísérelhető alumíniumtartalmú foszfátkötő adása. Ilyen esetekben azonban mindig törekedni kell arra, hogy az alumíniumot a lehető legkisebb adagban és a legrövidebb ideig adjuk, a szérumalumínium ellenőrzése mellett. Általában alumíniumhidroxid-tartalmú készítmények használatosak, a szokásos adag 500–1800 mg naponta háromszor, étkezés közben. Mint minden foszfátkötő esetében, itt is szükséges annak hangsúlyozása, hogy a foszfátkötő adagját az étkezés idejéhez és foszfortartalmához kell igazítani, azaz a nagyobb fehérjetartalmú étkezés esetén több gyógyszer szedése szükséges – természetesen az étkezés közben vagy közvetlenül utána. Alumíniumtartalmú gyógyszert szedő betegnél feltétlenül kerülendő citráttartalmú készítmény orális adása, hiszen az növeli az alumínium felszívódását .

Bár kevésbé hatékonyak, mint az alumínium sók, elvileg magnézium tartalmú készítmények is alkalmazhatók foszfátkötőként. Alkalmazásuk ugyanakkor nem terjedt el a hypermagnesaemia veszélye, valamint a gyakori gastrointestinalis mellékhatások miatt. Ugyanakkor kis adagban, kalciumtartalmú készítményekkel kombinálva hasznos kiegészítői lehetnek a dializált betegek terápiás eszköztárának. A Magyarországon forgalomban lévő készítmények közül a Maalox (magnézium-hidroxid és alumínium-hidroxid 400–400 mg tablettánként), a Tisacid és a Nilacid használhatók foszfátkötőkként, adagjuk napi 3-szor 1–3 tabletta étkezés közben bevéve. E készítmények tolerálhatósága még a kalcium-karbonáténál is kedvezőtlenebb, elsősorban gastrointestinalis mellékhatások miatt. Amennyiben lehetőség van sevelamer adására, az ki-

válthatja az alumínium- vagy magnéziumtartalmú készítmények alkalmazását.

Az elmúlt tizenöt évben a kalciumtartalmú sókat (kalcium-karbonát és kalcium-acetát) használtunk leggyakrabban foszfátkötőként. E készítmények a plazma foszfátszintjének csökkentése mellett emelhetik a kalciumszintet is, s ezzel is csökkentik a PTH-szekréciót. Az első vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a kalciumsók adásával a betegek mintegy 70%-ánál megfelelő szintre csökkent a szérumfoszfátszint . A kalciu,-karbonát- és kalcium-acetát-tartalmú foszfátkötők – bár az acetát bizonyos szempontokból előnyösebbnek tűnhet – lényegében egyenértékű a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából . Magyarországon – de külföldön is – elsősorban a kalcium-karbonát alkalmazása terjedt el.

A korábbi évek gyakorlata az volt, hogy a foszfátkötő adagját addig emeltük, amíg a szérum-P értéke a normáltartományba csökkent vagy hypercalcaemia alakul ki. Ily módon gyakran igen nagy adagban – akár napi 15–20 g – került felírásra *(3. ábra).* A jelenleg javasolt adag kalcium-karbonát esetében napi 2,5–20 g az étkezésekhez igazítva, étkezés közben bevéve. Kalcium-acetát esetében napi 3-szor 2–3 g a javasolt dózis. Amennyiben a kalciumtartalmú foszfátkötők és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás közötti feltételezett kapcsolat igazolást nyer, ezeket az adagokat lényegesen csökkenteni kell. Egyes szerzők már most is azt javasolják, hogy napi 2-szer 2–3 g-nál több kalciumtartalmú foszfátkötőt lehetőleg ne adjunk, s amennyiben a normophosphataemia eléréséhez, fenntartásához ennél nagyobb adagokra volna szükség, a sevelamer HCl hozzáadását javasolják. A jelenlegi adatok ismeretében ugyanakkor mi azt javasoljuk, hogy a folyamatos diétás tanácsadás mellett törekedjünk a szérumfoszforszintet kalciumtartalmú foszfátkötő, elsősorban kalcium-karbonát adásával elérni, s sevelamer alkalmazása azoknál a betegeknél



3. ábra. **A foszfátkötő adagja egy budapesti dialízisosztályon (2001. évi adat)**

jön szóba, akiknél e közben hypercalcaemia alakul ki. Fontos annak hangsúlyozása, hogy a foszfátkötőket étkezés közben kell bevenni , ezzel a foszfátcsökkentés hatékonyságát növeljük, s minimalizáljuk a felszívódó kalcium mennyiségét is.

Korábban is ismert volt, hogy a kalciumsók alkalmazása során is felléphetnek mellékhatások, pl. hypercalcaemia, gastrointestinalis mellékhatások. Mindezek miatt mindig is kérdéses volt, hogy a betegek mekkora hányada hajlandó legalább a felírt adag egy részét rendszeresen szedni. Saját tapasztalatunk ugyanakkor azt mutatja, hogy kellően szoros monitorozás, a betegek tájékoztatása, valamint rendszeres ellenőrzés mellett a betegek jelentős része együttműködött a terápiával, s a szérumfoszforszint egyes nemzetközi adatoknál jobban kézben volt tartható.

A kalciumtartalmú foszfátkötők talán – különösen az újabb adatok tükrében – legfontosabb mellékhatása a hypercalcaemia. Az egyidejűleg alkalmazott D-vitamin-kezelés fokozza a hypercalcaemia kialakulásának kockázatát, ezért a kalciumszint megfelelő monitorozása elengedhetetlen e betegekben. A hypercalcaemia megszüntetéséhez, esetleg megelőzéséhez – a kalciumtartalmú foszfátkötők adagjának csökkentése, esetleg átmeneti felfüggesztése mellett – fontos eszköz lehet a dializátum kalciumtartalmának csökkentése. A legújabb ajánlások szerint a hetente háromszor dializált betegek esetében a javasolt induló koncentráció 1,5 mmol/l. Hypocalcaemia esetén ezt növelni (1,75 mmol/l), hypercalcaemia esetén csökkenteni (1,25, kivételesen 1,0 mmol/l) lehet. Igen fontos ugyanakkor e betegekben a megfelelő terápiás együttműködés biztosítása, hiszen a kalciumtartalmú készítmény nem megfelelő szedése esetén hypocalcaemia, s a hyperparathyreosis súlyosbodása következhet be. Éppen ezért e betegekben célszerű a PTH gyakoribb monitorozása is.

Már évekkel ezelőtt is felmerült, hogy mindenképpen kerülni kell a magas szérum-P és a hypercalcaemia együttes kialakulását, hiszen ez fokozza az extraossealis kalcifikációk és a calciphylaxis veszélyét. Az utóbbi évek vizsgálatainak eredményeképpen ez a mellékhatás csoport alapvetően más megvilágításba került, ugyanis amint említettük felmerült, hogy a nagy adagban akalmazott kalciumsók hozzájárulhatnak a dializált betegekben kimutatható nagyfokú cardiovascularis kalciumdepizícióhoz, s így esetleg szerepet játszahatnak az e populációban aggasztó mértékű cardiovascularis mortalitás kialakulásában. Amint fentebb említettük, a jelenleg közölt adatok egyértelmű következtetések levonására nem alkalmasak, számos kérdés, számos ellentmondás feloldásra vár. Ugyanakkor az 1970-es és 1980-as évek alumíniumtartalmú vegyületekkel szerzett keserű tapasztalata után mindenképpen fokozott óvatosság indokolt. Érthető tehát, hogy mindezen ismeretek birtokában igen nagy az érdeklődés és a várakozás a kalciumot, magnéziumot, alumíniumot nem tartalmazó foszfátkötők kifejlesztése iránt.

Lantán. A közelmúltban jelentek meg közlemények, amelyek arról számoltak be, hogy lantántartalmú vegyületeket sikeresen alkalmaztak foszfátkötőként dializált betegekben . E készítmény rövid távon tolerálhatónak és hatékonynak bizonyult, ugyanakkor kísérletes adatok alapján felmerül, hogy kis mennyiségben a lantán is – az alumíniumhoz hasonlóan – felszívódik, s csökkent csontátépülést, citotoxicitást okozhat .

Mindezek alapján további adatok szükségesek annak megállapítására, hogy a lantán hosszú távon biztonságosan alkalmazható-e krónikus vesebetegekben.

Vas(III)vegyületek. További, ígéretes lehetőség a hyperphosphataemia kezelésére a vas(III)vegyületek potenciális alkalmazása , ugyanis a vas(III)-foszfáttal képzett vegyülete vizes közegben lényegében oldhatatlan. Egy 13 beteget vizsgáló előtanulmányban *Ritz és munkatársai* azt találták, hogy krónikus, predialízis stádiumban lévő betegek esetében napi 3-szor 2,5 g stabilizált vas(III)-hidroxid adásával a szérumfoszfátszint 20%-os csökkenése volt elérhető. A betegek jól tolerálták a készítményt, s a szérumferritinszint nem változott a 4 hetes vizsgálat során. A vizsgálat adatai alapján számítva egy átlagos dialízispopulációban a fenti adag kb. háromszorosa volna szükséges a szérumfoszfátszint normalizálásához. A készítmény feltehetően igen olcsón előállítható, s további vizsgálatok folyamatban vannak a klinikai alkalmazhatóság alátámasztása érdekében.

Sevelamer HCl. A közelmúltban számos közlemény jelent meg a sevelamer HCl [poly(allylamine hydrochloride) (RenaGel)] klinikai alkalmazásával szerzett tapasztalatokról. E készítmény egy kationos ioncserélő gyanta, melynek foszfátkötő hatékonysága azonos a kalciumsókéval. Egy 1 éves prospektív, randomizált tanulmányban az azonos foszfátkötő hatékonyság mellett a sevelamerrel kezelt csoportban kevesebb volt a hypercalcaemia, és ritkábban fordult elő túlzottan alacsony PTH-szint. Több vizsgálat eredményei megerősítették, hogy a sevelamer HCl alkalmazása mellett csökken az LDL-koleszterin-szint . Elektronsugár CT-vel végzett mérések tanusága szerint a sevelamerrel kezelt betegekben lényegesen kisebb volt az aortában és a coronariákban mért kalciumdepozitumok mennyisége, mint a kalciumtartalmú foszfátkötővel kezelt betegekben. Egy közelmúltban megjelent vizsgálat eredményei és számításai szerint a sevelamerrel kezelt betegek körében ritkább a hospitalizáció, s ezt, valamint a koleszterinszintet csökkentő szerek kiváltásával elérhető költségmegtakarítást is figyelembe véve a sevelamer költséghatékonyan alkalmazható – legalábbis az USA-ban. Mindent összevetve kétségtelen, hogy e készítmény igen drága, s mindenképpen további adatok szükségesek a költséghatékonyság alátámasztásához, valamint a hosszú távú biztonságosság megállapításához. A készítmény széles körben való alkalmazásához több feltételnek kell teljesülnie. Először is meggyőzően bizonyítani kell, hogy a kalciumtartalmú foszfátkötők alkalmazása valóban összfüggésbe hozható a fokozott cardiovascularis morbiditással, mortalitással. Ezen felül közvetlen összehasonlításban kell kimutatni, hogy kemény klinikai végpontokat figyelembe véve a sevelamer HCl alkalmazása előnyösebb, mnt a kalcium tartalmú foszfátkötőké. Jelenleg azoknál a betegeknél ajánlható a sevelamer alkalmazása, akiknél a megfelelő diétás és gyógyszerszedési compliance mellett is hyperphosphataemia és hypercalcaemia hajlam igazolható. A sevelamer adagja napi 3-szor 800–1600 mg étkezés közben bevéve.

Összefoglalva a mondottakat, az elmúlt évek eredményei ellenére a szérum foszfát szint megfelelő kezelése megoldatlan probléma, sőt, úgy tűnik, hogy újabb, a korábbiaknál súlyosabb kérdések megválaszolása áll előttünk. A rendelkezésre álló terápiás eszköztár bőségesnek látszik, mégis a betegek jelentős része esetében a foszfátszint – különösen az újabb adatok tükrében – elfogadhatatlanul magas. E téren eredményeket jelen pillanatban a rendszeres és szakszerű diétás tanácsadástól, a dialízis kezelés hatékonyságának maximalizálásától és a foszfátkötők racionális alkalmazásától várhatunk.

Nyilvánvaló, hogy amennyiben a szérumkalcium- és foszfátszint (CaxP szorzat) a normáltartományban van, nincs szükség a terápia változtatására. Amennyiben a foszfátszint a normáltartományt meghaladja, először a diétás szokásokat és a gyógyszerszedést (a felírt kalciumtartalmú foszfátkötők szedését) kell ellenőrizni. Ugyancsak meg kell győződni ebben a fázisban arról, hogy a beteg dialíziskezelése kellő hatékonyságú (vérpumpasebesség, dializátor, fistula vagy katéter-recirkuláció). Amennyiben a foszfátszint ezután is magas marad, s az alkalmazott kalciumtartalmú foszfátkötők mellett hypercalcaemia alakul ki, vagy a normophosphataemia csak igen nagy adagú kalciumtartalmú foszfátkötő alkalmazásával tartható fenn, a sevelamer, esetleg átmenetileg (1–2 hónap) alumínium- és magnéziumtartalmú foszfátkötők alkalmazása jön szóba, a financiális viszonyok függvényében. Mivel a legtöbb ilyen beteg esetében e probléma ismétlődő és/vagy tartós fennállásával kell számítanunk, a szakmai szempontok alapján és az újabb adatok ismeretében e betegeknél a sevelamer alkalmazását javasoljuk. Jelenleg a lantán vagy vas(III)vegyületek klinikai alkalmazása még nem jön szóba. Amennyiben bebizonyosodik, hogy a sevelamer cardialis kalcifikációt és koleszterinszintet csökkentő hatása a mortalitás csökkenését eredményezi, ez az ajánlás valószínűleg alapvetően meg kell változzon. Nagy érdeklődéssel várjuk a folyamatban lévő vizsgálat eredményeit.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Dr. Mucsi István az Oktatási Minisztérium Békésy György ösztöndíjasa.

IRODALOM

1. Magagnin S, Werner A, Markovich D, Sorribas V, Stange G, Biber J, Murer H. Expression cloning of human and rat renal cortex Na/Pi cotransport. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:5979-5983.
2. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. Physiol Rev 2000; 80:1373-1409.
3. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. Am J Kidney Dis 1995; 25:663-679.
4. Hruska K. Pathophysiology of renal osteodystrophy. Pediatr Nephrol 2000; 14:636-640.
5. Hercz G. Regulation of bone remodeling: impact of novel therapies. Semin Dial 2001; 14:55-60.
6. Mucsi I, Hercz G. Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. Am J Med Sci 1999; 317:405-409.
7. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, Malluche HH. Evidence for abnormal calcium

homeostasis in patients with adynamic bone disease. Kidney Int 1994; 46:855-861.
8. Silver J, Kilav R, Sela-Brown A, Naveh-Many T. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Pediatr Nephrol 2000; 14:626-628.
9. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. Semin Dial 2002; 15:172-186.
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31:607-617.
11. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 283:F367-376.
12. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int Suppl 1999; 73:S14-19.
13. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2000; 54:318-324.
14. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001; 38:938-942.
15. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. Am J Pathol 1977; 86:403-424.
16. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2037-2040.
17. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 27:394-401.
18. Raggi P. Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2000; 54:325-333.
19. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342:1478-1483.
20. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; 60:472-479.
21. Bonifacio DL, Malineni K, Kadakia RA, Soman SS, Sandberg KR, McCullough PA. Coronary calcification and cardiac events after percutaneous intervention in dialysis patients. J Cardiovasc Risk 2001; 8:133-137.
22. Goodman WG. Vascular calcification in end-stage renal disease. J Nephrol 2002; 15 Suppl 6:S82-85.
23. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1014-1021.
24. Level C, Lasseur C, Delmas Y, Cazin MC, Vendrely B, Chauveau P, Gosse P, et al. Determinants of arterial compliance in patients treated by hemodialysis. Clin Nephrol 2001; 56:435-444.
25. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 2003; 63:1852-1860.
26. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. Am Heart J 2001; 141:375-382.
27. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. Am J Kidney Dis 1990; 16:459-464.
28. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. Kidney Int 2002; 61:638-647.

Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. Am J Kidney Dis 2003; 41:S96-99.

30. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebersold R, Schinke T, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. Circ Res 2001; 89:1147-1154.
31. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res 2000; 87:E10-17.
32. Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. Am J Clin Pathol 2000; 113:280-287.
33. Wilmer WA, Voroshilova O, Singh I, Middendorf DF, Cosio FG. Transcutaneous oxygen tension in patients with calciphylaxis. Am J Kidney Dis 2001; 37:797-806.
34. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; 60:324-332.
35. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. Am J Kidney Dis 2001; 37:1267-1276.
36. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariant analysis. J Bone Miner Res 1995; 10:149-156.
37. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62:245-252.
38. Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P, Gronemeyer D. Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1892-1894.
39. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. Am J Kidney Dis 2000; 35:1226-1237.
40. Block G, Uribarri J, Coladonato JA, Fan SL, Cunningham J, Nolan CR, Qunibi WY, et al. How should hyperphosphatemia be managed in dialysis patients? Semin Dial 2002; 15:315-328.
41. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, Horl WH, Fouque D, Heimburger O, Ritz E. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:723-731.
42. Dietary Intake Source Data: United States National health Survey, 1976-80. In. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. Department of Health and Human Services publication no. (PHS), 1982; 1681-1683.
43. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2001; 37:S66-70.
44. Kopple JD, Coburn JW. Metabolic studies of low protein diets in uremia. II. Calcium, phosphorus and magnesium. Medicine (Baltimore) 1973; 52:597-607.
45. Hergesell O, Ritz E. Phosphate binders in uraemia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoethics. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:14-17.
46. Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. The absorption of dietary phosphorus

and calcium in hemodialysis patients. Kidney Int 1986; 30:753-759.
47. Pohlmeier R, Vienken J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. Kidney Int Suppl 2001; 78:S190-194.
48. Hercz G, Coburn JW. Prevention of phosphate retention and hyperphosphatemia in uremia. Kidney Int Suppl 1987; 22:S215-220.
49. Zucchelli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. Int J Artif Organs 1987; 10:173-178.
50. Man NK, Chauveau P, Kuno T, Poignet JL, Yanai M. Phosphate removal during hemodialysis, hemodiafiltration, and hemofiltration. A reappraisal. ASAIO Trans 1991; 37:M463-465.
51. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration—a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1999; 52:152-159.
52. Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. Kidney Int 2002; 61:655-667.
53. Ritz E. Phosphate removal during dialysis—does the membrane matter? Clin Nephrol 1994; 42 Suppl 1:S57-60.
54. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Garbani E, Zehnder CE. Increasing blood flow increases kt/V(urea) and potassium removal but fails to improve phosphate removal. Clin Nephrol 2003; 59:130-136.
55. Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1991; 6 Suppl 2:108-113.
56. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, Terracciano V, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1046-1054.
57. Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaiolo M. Daily dialysis: long-term clinical metabolic results. Kidney Int Suppl 1988; 24:S137-140.
58. Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 Suppl 6:148-151.
59. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992; 41:1286-1291.
60. Innes A, Charra B, Burden RP, Morgan AG, Laurent G. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:919-922.
61. Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Wallace L, Sit W, Vas S, Pierratos A. Slow nocturnal home hemodialysis at the Wellesley Hospital. Adv Ren Replace Ther 1996; 3:133-136.
62. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. Kidney Int 1998; 53:1399-1404.
63. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, Langos V, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. J Am Soc Nephrol 1998; 9:859-868.
64. Pierratos A. Daily hemodialysis: why the renewed interest? Am J Kidney Dis 1998; 32:S76-82.
65. Schulman G. Nutrition in daily hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 41:S112-115.
66. Smith DR, Chang BS, Johnson CE. Aluminum hydroxide: evaluation of two dosage forms and two dosing schedules in reducing intestinal phosphate absorption. Am J Hosp Pharm 1978; 35:58-61.
67. Andreoli SP, Smith JA, Bergstein JM. Aluminum bone disease in children: radiographic features from diagnosis to resolution. Radiology 1985; 156:663-667.
68. Savazzi GM, Cusmano F, Degasperi T. Cerebral atrophy in patients on long-term regular hemodialysis treatment. Clin Nephrol 1985; 23:89-95.
69. Wills MR, Savory J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. Crit Rev Clin Lab Sci 1989; 27:59-107.
70. Hercz G, Kraut JA, Andress DA, Howard N, Roberts C, Shinaberger JH, Sherrard DJ, et al. Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. Miner Electrolyte Metab 1986; 12:314-319.
71. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3:111-120.
72. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, Huffer WH, Alfrey AC. Citrate: a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. Kidney Int 1989; 36:949-953.
73. Guillot AP, Hood VL, Runge CF, Gennari FJ. The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. Nephron 1982; 30:114-117.
74. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, Delmez J. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med 1986; 315:157-161.
75. Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, Nolan CR, Schmitt GW, Cleveland MB. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1991; 17:544-550.
76. Delmez JA, Tindira CA, Windus DW, Norwood KY, Giles KS, Nighswander TL, Slatopolsky E. Calcium acetate as a phosphorus binder in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1992; 3:96-102.
77. Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS, Emmett M, Fordtran JS. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. N Engl J Med 1989; 320:1110-1113.
78. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, Windus D, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. Kidney Int 1989; 36:897-903.
79. Holgado R, Haire H, Ross D, Sprague S, Pahl M, Jara A, Martin-Malo A, et al. Effect of a low calcium dialysate on parathyroid hormone secretion in diabetic patients on maintenance hemodialysis. J Bone Miner Res 2000; 15:927-935.
80. Heaf JG, Lokkegard H. Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age. J Nephrol 1998; 11:203-210.
81. Weinreich T, Ritz E, Passlick-Deetjen J. Long-term dialysis with low-calcium solution (1.0 mmol/L) in CAPD: effects on bone mineral metabolism. Collaborators of the Multicenter Study Group. Perit Dial Int 1996; 16:260-268.
82. Argiles A, Mion CM. Low-calcium dialysate worsens secondary hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol 1996; 7:635-636.
83. Navarro JF, Macia M, Garcia J. Low-calcium dialysate and dosage of calcium carbonate. J Am Soc Nephrol 1996; 7:364.
84. Joy MS HG, Finn WF. Safety of an investigational phosphate binder (Lanthanum carbonate) in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10:A 1327.
85. Briner W, Rycek RF, Moellenberndt A, Dannull K. Neurodevelopmental effects of lanthanum in mice. Neurotoxicol Teratol 2000; 22:573-581.
86. Hsu CH, Patel SR, Young EW. New phosphate binding agents: ferric compounds. J Am Soc Nephrol 1999; 10:1274-1280.
87. Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:863-867.

88. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, et al. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1997; 29:66-71.
89. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, Rahman SN, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33:694-701.
90. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, Steg M, Bleyer AJ, Garrett BN, Domoto DT, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1999; 51:18-26.
91. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2907-2914.
92. Wilkes BM, Reiner D, Kern M, Burke S. Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (RenaGel) in dialysis patients. Clin Nephrol 1998; 50:381-386.
93. Brophy DF, Wallace JF, Kennedy DT, Gehr TW, Holdford DA. Cost-effectiveness of sevelamer versus calcium carbonate plus atorvastatin to reduce LDL in patients with chronic renal insufficiency with dyslipidemia and hyperphosphatemia. Pharmacotherapy 2000; 20:950-957

Alvászavarok előfordulása és jelentősége krónikus vesebetegekben

Prevalence and significance of sleep disorders in patients with chronic renal failure

Novák Márta[1,2,3], Molnár Miklós Zsolt[1,4], Mucsi István[1,5,6]
Pszichonefrológia Munkacsoport, Magatartástudományi Intézet, Semmelweis Egyetem[1], Pharmaproject Kft[2], Budapest,
Sleep Research Unit, Department of Psychiatry, University of Toronto[3], Kanada
Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászati Osztály[4], Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika[5],
FMC-SE Dialízis Központ[6], Budapest

Levelezési cím:
Novák Márta
21 Mayfair Ave, Apt. 414.
Toronto, ON
M5N 2N5 Canada
Fax: 1-416-603-5292, e-mail: novis@elender.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében gyakran lépnek fel alvászavarok, melyek rontják a betegek életminőségét. Az alvászavarok közül leggyakrabban insomniás panaszok fordulnak elő. Szintén gyakori három további alvásbetegség, a nyugtalan lábak szindróma, az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és az alvási apnoe szindróma. Ez utóbbi kiemelt jelentőségét az adja, hogy feltételezhetően hozzájárul a vesebetegek elsődleges halálokaként szereplő cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz. Tanulmányunkban áttekintjük a fenti alvászavarok előfordulására, a diagnózis és a terápia fontosabb kérdéseire vonatkozó alapvető ismereteket, és e kérdéskör jelentőségét krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek szempontjából.

Kulcsszavak: **krónikus vesebetegség, alvászavar, insomnia, nyugtalan lábak szindróma, alvási apnoe szindróma, transzplantáció, életminőség**

SUMMARY Sleep complaints are common amongst patients with chronic renal failure and end-stage renal disease and might contribute to the impaired quality of life of these patients. Insomnia is the most common sleep complaint in this patient population. Three sleep disorders, restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep and sleep apnoea syndrome have also been reported as frequent conditions in this population. The significance of sleep apnoea needs to be emphasized as it might contribute to the cardiovascular morbidity and mortality which is a leading cause of death in this population. In this review we provide an overview of the prevalence and significance of sleep disorders in patients with end-stage renal disease.

Key-words: **chronic renal failure, sleep disorder, insomnia, restless legs syndrome, sleep apnoea syndrome, transplantation, quality of life**

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):97–105.

BEVEZETÉS A különböző krónikus betegségekben szenvedő páciensekkel foglalkozó orvos mindennapi klinikai gyakorlata során tapasztalja, hogy az alvászavar igen gyakori panasz a betegek körében. Az alvászavarban szenvedők döntő többségénél ez a probléma nem önállóan, izoláltan jelentkezik, hanem egyidejűleg valamely egyéb betegség is fennáll. Epidemiológiai felmérések azt mutatják, hogy az alvászavarral küzdő betegek legalább felénél az alvászavar mellett további somaticus, másik felénél pedig psychés kórképek diagnosztizálhatók (1). Külföldi adatok szerint az alvaszavarok csupán elenyésző esetben kerülnek felismerésre (2), s ez minden bizonnyal így van a hazai gyakorlatban is.

Az utóbbi 10–15 évben egyre több közlemény foglalkozott a krónikus veseelégtelenség (KVE) és végstádiumú vesebe-

tegség (end stage renal disease – ESRD) miatt dialízissel kezelt betegek körében előforduló alvászavarokkal. Arra is utalnak adatok, hogy az alvászavarok hozzájárulnak a betegek rosszabb életminőségéhez (3-5). A vizsgálatok döntő többségében az alvászavarok diagnosztikájára kérdőíves módszereket alkalmaztak, az alvás- és ébrenléti zavarok definitív diagnosztizálását célzó polysomnographiás vizsgálatok száma e betegcsoportban csekély (5-15). A különböző vizsgálatok adatai szerint a dializált vesebetegek 30–80%-a panaszkodik alvással kapcsolatos problémákra, amelyek hátterében legtöbbször insomnia vagy ún. elsődleges alvásbetegségek, nyugtalan lábak szindróma (restless legs sydrome, RLS), alvás alatti periodikus lábmozgászavar (periodic limb movements in sleep, PLMS), centrális vagy obstructiv alvási apnoe szindróma áll.

E betegcsoportban mind biokémiai-patofiziológiai tényezők, mind psychés problémák, mind a művesekezelés okozta sajátos életmódból adódó nehézségek hozzájárulnak az alvászavarok gyakori kialakulásához (lásd alább). Már a dialízis-kezelés bevezetését megelőzően is leírták az uraemia késői tüneteként a „nappalok és éjszakák felcserélődését", de korábban túlzott jelentőséget tulajdonítottak a psychés tényezők etiológiai szerepének, s csak az utóbbi évtizedekben terelődött a figyelem az alvászavarok és az alváspanaszok kiváltó okainak szisztematikus vizsgálatára.

LEGGYAKORIBB ALVÁSZAVAROK Az alvászavarok osztályozását több – részben egymást átfedő – klasszifikációs rendszer is ismerteti (BNO-10, DSM-IV, ICSD). Jelen tanulmányunkban csupán a krónikus veseelégtelenségben (KVE), illetve ESRD-ben leggyakoribb alvászavarokat tekintjük át.

INSOMNIA Insomniáról beszélünk, ha az alvás mennyisége, minősége vagy időzítése szenved zavart, és ennek negatív nappali következményei is vannak. Az insomniás tünetek (elalvási vagy átalvási nehézség, korai ébredés, a kialvatlanság nappali következményei) hátterében gyakran találunk életmódból adódó vagy depressióval összefüggő panaszokat. A depressio és az insomnia között bonyolult, kétirányú kapcsolat áll fenn (25, 26). Egyre több adat támasztja alá, hogy az insomnia nem csupán a depressio egyik vezető tünete, hanem a kezeletlen insomnia depressióhoz, szorongásos zavarokhoz, alkoholizmushoz is vezethet (27). Az insomniás panaszok ugyanakkor más alvásbetegségek tünetei is lehetnek: az RLS elalvási, a PLMS pedig átalvási insomniát okozhat.

MOZGÁSZAVAROK: NYUGTALAN LÁBAK SZINDRÓMA (RLS), ALVÁS ALATTI PERIODIKUS LÁBMOZGÁSZAVAR (PLMS) Az RLS egy kellemetlen paraesthesia, mely nyugalmi helyzetben, elsősorban az alsó végtagban jelentkezik. Mivel a végtag mozgatása az érzészavart csökkenti vagy átmenetileg megszünteti, a pácienst a kellemetlen érzés a láb mozgatására készteti, s emiatt a kórkép mozgászavarként jelentkezik. A tünetek cirkadián ingadozást mutatnak, este rosszabbodnak, és gyakran az elalvást is megnehezítik. A betegség igen gyakori, az átlagpopulációban 2–15%-ban írták le, s nagymértékben rontja a betegek életminőségét. A kórkép részletes bemutatását illetően utalunk korábbi közleményekre (28-31). A szekunder RLS egyik fő oka az uraemia vagy valamely egyéb, jelenleg még ismeretlen kóroki tényező. A betegség patofiziológiája nem ismert, feltételezhetően többféle mechanizmus is vezethet kialakulásához. Kialakulásában metabolikus tényezők (uraemia, diabetes), idegrendszeri eltérések, egyes esetekben perifériás neuropathia, a dopamin-anyagcsere zavara, anaemia, vashiány, vitamin- és nyomelemhiány is szerepet játszhat, s terhességben is megjelenhet.

Az RLS gyakran együtt jár egy másik alvásbetegséggel, a csupán alvás közben jelentkező periodikus lábmozgászavarral. Ekkor a páciens rendszeresen, 20–40 másodpercenként, az éjszaka során akár több száz alkalommal megmozdítja a lábát vagy lábfejét, s ez az alvásfragmentálódásához és következményes nappali aluszékonysághoz vezethet. Az utóbbi időkben megkérdőjelezték, hogy a PLMS önálló kórkép-e vagy valamely egyéb, eddig ismeretlen zavar vagy betegség egyik tünete. A RLS diagnosztizálása az anamnézis és a jellegzetes tünetek alapján lehetséges, a PLMS diagnosztizálásához alvásvizsgálat szükséges.

ALVÁSI APNOE SZINDRÓMA Az alvásfüggő légzészavarok közül megemlítjük a centrális alvási apnoét, és részletesebben ismertetjük a – gyakorisága és szövődményei miatt kiemelt jelentőségű – obstructiv alvási apnoe szindrómát. A centrális apnoe elsősorban különböző neurológia betegségek kapcsán vagy krónikus szívelegtelenségben jelentkezik, és a légzés központi szabályozásának alvás alatti instabilitását jelenti, mely légzésszünetekkel jár (32). Az obstructiv alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnoe syndrome, OSAS) a felső légutak ismétlődő módon történő elzáródásával, hangos, egyenetlen (malignus) horkolással járó légzészavar (33, 34). Kialakulásában számos egymásra ható patofiziológiai folyamat játszik szerepet, a patomechanizmus egésze nem teljesen tisztázott. Ismert, hogy az alvás alatt megváltozik az izomtónus a garatban, a folyamatban szerepet játszanak az elhízás okozta anatómiai elváltozások, valamint egyes hajlamosító alkati és életmódbeli tényezők is, de egyesek a pharyngealis neuropathiának és myopathiának is jelentőséget tulajdonítanak. A pharyngealis izomtónus csökkenése miatt kialakuló elzáródás következtében mikroébredések jönnek létre, ez alvásfragmentálódáshoz és sympathicus aktiválódáshoz vezet. Az alvásfragmentáció és a hypoxia miatt egyik vezető tünete a nagyfokú nappali álmosság. Elsősorban középkorú, felső testfélen elhízott férfiak tipikus betegsége, prevalenciája az átlagpopulációban 4–9%. A fentiek miatt számos potenciális szövődménnyel (hypertonia, stroke, infarctus, impotencia, csökkent glükóztolerancia, csökkent memória- és koncentrációkészség, s más neuropszichiátriai tünetek), valamint egyéb súlyos következménnyel (elalvásos balesetek) jár (35, 36).

Az obstructiv alvási apnoe összefüggést mutat a magas vérnyomással (37, 38) és az eddig adatok alapján valószínűsíthető, hogy az OSAS a hypertensio és a következményes cardiovascularis morbiditás, a stroke és a myocardialis infarctus rizikótényezője az átlagpopulációban (39). A „Walla Walla Project" kutatási eredményei azt mutatták, hogy az alvási apnoe jelentős mértékben aluldiagnosztizált kórkép (40). Számos tanulmány utal arra, hogy a horkolás önmaga is kockázati tényezőnek tekinthető. Bár a vezető tünetek és a rizikófaktorok megléte nagyban valószínűsítheti az OSAS-t, a diagnózis felállításához alvásvizsgálat szükséges. Terápiájában enyhe ese-

tekben testsúlycsökkentés, alvás alatti pozícióváltás (a háton a pizsamára varrt teniszlabda) vagy szájba helyezhető horkolásgátló eszközök alkalmazása javasolt. Bizonyos esetekben indokolt lehet a műtéti beavatkozás. Közepsúlyos és súlyos esetben az ún. CPAP (Continous Positiv Airway Pressure) kezelés jelenti a megoldást (41, 42).

ALVÁSZAVAROK KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN SZENVEDŐK KÖRÉBEN Annak ellenére, hogy az alvászavarok dializált betegekben lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagpopulációban, a szakirodalomban csupán kisszámú megfelelő módszertannal kivitelezett vizsgálatot találunk e betegpopulációra vonatkozóan. A vizsgálatok döntő részében egy-egy kiválasztott betegcsoportot kérdeztek meg alváspanaszaikról, nem validált kérdőíves módszerekkel vagy csupán egy-egy kérdéssel próbálták az alvászavarok gyakoriságát felmérni. A krónikus veseelégtelenség predialízis stádiumában lévő betegek alváspanaszairól tudomásunk szerint eddig csupán egyetlen absztrakt jelent meg. A transzplantált vesebetegekről szintén igen kevés adat áll rendelkezésre (lásd alább). Jelen összefoglalónkban csupán legfontosabb kérdéseket felvető vizsgálati eredmények ismertetésére térünk ki.

1. táblázat. **Vesebetegek alvászavarainak lehetséges etiológiája**

Patofiziológiai faktorok:
- A sav-bázis háztartás zavarai
- Elektrolitzavarok; vashiány
- Uraemiás toxinok/közép-molekulasúlyú uraemiás toxinok
- Renalis eredetű anaemia: kemoreceptorok csökkent érzékenysége
- Renalis polyneuropathia
- Hypervolaemia
- A dialízis során esetlegesen elveszített, az alvást elősegítő faktorok
- Gyógyszerek
- Melatoninmetabolizmus és ciklicitás változása, magas melatoninszint

Psychés tényezők:
- Hangulatzavarok
- Aggódás, szorongásos kórképek
- Szexuális zavarok
- Pszichoszociális problémák (magány, gyász, megélhetési gondok stb.)
- Egyéb psychés tényezők (például a géptől való függőség, a transzplantáció psychés hatásai)

Életmódból adódó tényezők:
- Mozgásszegény életmód
- Nappali fekvés, szunyókálás dialíziskezelés közben
- Korai felkelés a reggeli kezelés miatt
- Rendszertelen életmód

Egyéb:
- alkoholfogyasztás, koffeinfogyasztás, dohányzás

Az eddigi kutatások alapján a veseelégtelenségben szenvedők alvászavarainak etiológiájában számos – csupán részben ismert – tényező szerepét tételezhetjük fel *(1. táblázat).* Egyelőre kevés adat áll rendelkezésre a különböző tényezők relatív fontosságáról az alvászavarok kialakulásának befolyásolásában. Bár egyes vizsgálatokban a dialízis előtti ureaszint és kreatininszint összefüggést mutat az apnoe súlyosságával, nincs kellő számú vizsgálat és egyértelmű következtetés arra vonatkozóan, hogy a dialíziskezelés paraméterei (például a membránok vagy a dializátum összetétele), vagy a különböző kezelési módszerek [hemodialízis (HD), illetve peritonealis dialízis (CAPD)] miként befolyásolják az alvást, valamint az alvászavarok prevalenciáját és súlyosságát. Mindennapos tapasztalat, hogy a páciensek gyakran szunyókálnak a dialíziskezelés alatt. Sokan szenvednek attól is, hogy kétnaponta kora reggel kelnek vagy túl későn kerülnek ágyba a kezelést követően. Egy közelmúltbeli tanulmányban *Bliwise és mtsai* azt a feltételezést vizsgálták meg, hogy a dialíziskezelés időzítése hozzájárulhat a túlélési esélyek romlásához (61). Vizsgálatukban azt találták, hogy a reggeli műszakban kezelt betegek túlélési esélye jobb volt, és a szerzők ezt az eredményt a délutáni/esti műszak alvásra gyakorolt kedvezőtlen hatásával magyarázták. A vizsgálatban ugyanakkor nem megfelelően kontrollálták a különböző műszakban kezelt betegek esetlegesen eltérő komorbiditását, klinikai állapotát, így a következtetések mindenképpen további megerősítésre szorulnak. *Mendelson és munkatársai* nem találtak különbséget az alvászavar súlyossága tekintetében a dialízis napján vagy az azt követő napon vizsgálva (62). *Veiga és munkatársai* kérdőíves vizsgálatában a 135 dializált beteg 47%-a panaszkodott alvászavarra, s ez utóbbiak fele a kezelés megkezdésének idejére vezette vissza problémáját. A betegek 40%-a rendszeresen szedett altatót vagy minor tranquillanst. E vizsgálatban mind a dialízis években számolt időtartama, mind a kezelés időpontja befolyásolta az alváspanaszok gyakoriságát. A kora reggeli kezelésre járók körében gyakoribb volt az alvászavar, ezért a szerzők javasolták, hogy az insomniás betegeket lehetőleg a délutáni vagy esti kezelésre osszák be (63). *Holley és munkatársai* kérdőíves vizsgálatában mind a hemodializált mind a peritonealis dialízisben részesülők mintegy fele panaszkodott alvászavarra. A vizsgált demográfiai és psychés paraméterek közül csupán a koffeinfogyasztás és az aggódás érzése mutatott összefüggést az alváspanasszal, míg a dialízis dózisa (Kt/V) nem (15). Egy másik vizsgálatban, ahol betegek 85%-a panaszkodott insomniára, azt találták, hogy a reggeli kezelésre járók szignifikánsan kevesebbet aludtak a kezelést megelőző éjszaka, mint a délutáni műszakosok (48). Az eddigi vizsgálatok ugyanakkor nem egyértelműek atekitetben, hogy milyen paraméterek jelzik előre az alvászavart, de jórészt nem mutattak ki összefüggést az alvászavar és a laboratóriumi leletek, a dializis módja vagy dózisa között.

INSOMNIA VESEBETEGEK KÖRÉBEN Biológiai és életmódbeli tényezők, valamint a dialízis időpontja egyaránt szerepet játszhatnak a normális alvás–ébrenléti ritmus felborulásában. A biológiai tényezők között valószínűsíthetően szerepet játszik a melatonin metabolizmus változása; egyes vizsgá-

latok magas melatoninszintről, a fiziológiás melatoninritmus megváltozásáról számoltak be (64, 65).

Insomniás panaszokról a peritonealis vagy hemodialízis kezelésben részesülők 50%-ában számoltak be, szemben az egészséges kontrollcsoportban tapasztalható 12%-os prevalenciával (15). Több vizsgálat is hasonló arányokat írt le. Egy közelmúltban megjelent közlemény szerint a művesekezelés technikai feltételeinek javulása ellenére sem változott az insomnia prevalenciája (16). *Sabbatini és mtsai* közelmúltban végzett, közel 700 krónikusan hemodializált beteg vizsgálata során azt találta, hogy a betegek 45%-a insomniás volt, és ez az alvászavar csupán az életkorral, a dialízisen töltött idővel és a magas PTH szinttel mutatott pozitív korrelációt. Sem a dialízis típusa, sem a hemoglobinszint, sem a vizsgált életmódbeli tényezők (koffein- és alkoholfogyasztás, dohányzás) nem mutattak összefüggést az insomnia fennállásával (16). Saját vizsgálataink előzetes adatai szerint dializált betegek 71%-a panaszkodott valamilyen alvással kapcsolatos panaszra. Insomniás panaszok a betegek 52%-ában fordult elő, és 19%-uk számolt be altatóhasználatról. Az RLS tünetei 27%-ban, hangos horkolás pedig 29%-ben fordult elő. Az alvászavarok prevalenciája a dializisen töltött idővel nőtt (43). Egy másik vizsgálatunk során a betegek 40%-a minősítette magát kialvatlannak, 27%-a számolt be nappali aluszékonyságról, 43%-uk pedig fragmentált éjszakai alvásról (66).

Az insomnia prevalenciájának megítélésében lényeges szempont, hogy mind az RLS, mind a PLMS jelentkezhet insomniás panaszok képében. Így azok a vizsgálatok, melyekben külön nem kérdeztek rá ezen alvásbetegségek tüneteire, összemoshatják a különböző eredetű alvásproblémákat. Mint korábban utaltunk rá, az insomniás tünetek hátterében nemritkán depressio is állhat. Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek 25–50%-ánál észlelhetünk depressiós tüneteket, 8–22%-uknál írtak le major depressiót (67, 68). *Kimmel és mtsai* vizsgálatában a depressio a mortalitás prediktív tényezőjének bizonyult (69). Saját vizsgálataink szerint a depressio mind dializált, mind transzplantált betegek körében az életminőség független prediktorának mutatkozott (66, 70). Egy közelmúltbeli, több mint 5200 beteg körében végzett multicentrikus vizsgálatban a depressio a hospitalizáció és a mortalitás prediktorának bizonyult amerikai és európai hemodializált betegek körében (71). Mivel a depressio kezelhető kórkép, felismerése lényeges vesebetegek körében is.

NYUGTALAN LÁBAK SZINDRÓMA (RLS) ÉS PERIODIKUS LÁBMOZGÁS-ZAVAR (PLMS) VESEBETEGEK KÖRÉBEN Korábban utaltunk rá, hogy uraemia okozhat szekunder RLS-t, ugyanakkor e betegcsoportban feltehetően más tényezők (neuropathia, anaemia, egyéb komorbiditás, immobilizáció a kezelés alatt stb.) is szerepet játszhatnak a patogenezisben vagy a már meglévő tünetek aggrávációjában.

Vesebetegek körében az RLS prevalenciáját 20–80%-nak találták, szemben az átlagpopulációs 2–15%-os értékkel (17, 18, 72). *Holley és munkatársai* fent említett vizsgálatában a dializáltak közül szignifikánsan többen (a betegek 80%-a) panaszkodtak RLS-re, mint az egészséges kontrollcsoportban (15). *Roger és munkatársai* összefüggést találtak az RLS és az anaemia között, és azt tapasztalták, hogy az RLS tünetei csökkentek eritropoetinkezelés hatására (73). *Sabbatini* korábban említett vizsgálatában az insomniás betegek 52%-a (vagyis a vizsgált közel 700 hemodializált beteg körülbelül egynegyedénél volt kimutatható az RLS valamely tünete (16). A mindezideig legnagyobb betegszámú célzott vizsgálatban 204 végstádiumú vesebeteg 20%-a számolt be RLS-tünetekről (52). Ebben a vizsgálatban azok a betegek, akiknél a RLS tünetei jelen voltak, gyakrabban kérték, hogy a dialíziskezelést az előírtnál hamarabb fejezzék be, mint az RLS-ban nem szenvedők. Az adatok regressziós elemzése szerint az RLS jelenléte független prediktor tényező volt a dialíziskezelés idő előtti befejezése tekintetében. Ezek alapján valószínűsítették, hogy a műesekezelés során RLS-t provokáló immobilitás magyarázza a betegek elégtelen együttműködését. Ennek is jelentős szerepe lehet abban, hogy a szerzők a 2,5 éves követés során szignifikánsan emelkedett mortalitást találtak az RLS-ben szenvedők között. Ez a vizsgálat rámutat arra is, hogy az alvászavarok igen összetett módon, sokszor közvetetten befolyásolják a vesebetegek életkilátásait.

Benz és mtsai azt találták, hogy a PLMS az ESRD-ben szenvedő betegek mortalitásának független prediktora volt (74). Ismert, hogy az anémia kezelése javítja a krónkus veseelégtelenségben szenvedő betegek életminőségét. Figyelemre méltó, hogy az alvás javulása az egyik olyan domain, melynek pozitív változása hozzájárult az életminőség javulásához. Az anémia eritropoetinnel való kezelése csökkentette a PLMS tüneteit és a nappali aluszékonyságot (SLEEPO Study) (6).

Amint utaltunk rá, a RLS szűrése, illetve a súlyosság megállapítása anamnézis alapján vagy kérdőíves módszerrel lehetséges. A kérdőíves módszer alkalmazása során ugyanakkor csak megfelelően validált eszköz alkalmazása fogadható el, ugyanis a nem validált módszerekkel történt vizsgálatok eredményei nem megbízhatóak (75).

ALVÁSI APNOE VESEBETEGEK KÖRÉBEN Az alvásfüggő légzészavarok közül mind a centrális, mind az obstructiv alvási apnoe előfordulását leírták vesebetegek körében, bár az OSAS-t jóval gyakrabban említi a szakirodalom. Egyes szerzők nem említik ezt, holott igen érdekes kérdés lehet az – egyébként jóval ritkább centrális típusú apnoék gyakori előfordulása vesebetegek körében.

Az alvási apnoe szindrómát vagy arra utaló tüneteket a különböző vizsgálatok a kutatási elrendezés eltérése miatt a betegek igen eltérő hányadában mutattak ki – egyes közlemények a betegek 50–70%-ában számoltak be apnoéról (8, 17, 19-22). Ez a szám jóval magasabb az átlagpopulációs vizsgálatokban kimutatott 2–4%-os értéknél (23). Bár a túlzott nappali álmosságnak az alvászavarokon kívül számos más oka is lehet, a fentiek tükrében nem meglepő, hogy az ESRD-ben szenvedő betegek 30–66%-ánál mutattak ki túlzott nappali álmosságot (8, 13, 14, 24).

Walker és munkatársai kérdőíves vizsgálatában a betegek 13%-ánál merült fel az apnoe gyanúja (24). Alvászavar miatt kiválasztott betegek PSG-vizsgálatai során ennél jóval nagyobb arányban, 50–75%-ban találtak alvási apnoét a panaszok hátterében. *Kimmel és munkatársainak* vizsgálata azt mutatta, hogy veseelégtelenségben szenvedő pácienseik körülbelül 60%-ánál PSG-vel igazolt alvási apnoe szindróma állt fenn (21). Az esetek nagy részében már a kórtörténet és a jel-

legzetes tünetek alapján felállítható volt az apnoe alapos gyanúja. A szerzők felvetették, hogy a vesebetegek körében tapasztalható nappali álmosság és alvászavar jelentős részben az apnoéra vezethetők vissza. *Mendelsohn és mtsai* vizsgálatában 11 beteg közül 5-nél az esetek döntő többségében (53–90%) fordult elő centrális apnoe (62). Bár a fent említett vizsgálatok kis elemszáma miatt az eredmények általánosítása problematikus lehet, későbbi vizsgálatok ezeket a megfigyeléseket megerősítették: a centrális és obstructiv alvás apnoe prevalenciáját az átlagpopulációs értéknél (4–9%) jóval magasabbnak (50–80%) találták mind a hemodializált, mind a peritonealis dialízisben részesülő betegek körében (76). A prevalencia nőknél és férfiaknál hasonlónak bizonyult, míg ez az arány az átlagpopulációban 9:1-hez. Saját, validált kérdőívvel végzett vizsgálatainkban az apnoe vezető tünetei a dializált betegek körülbelül 30%-ában fordultak elő (43, 45).

Az alvási apnoe szindróma kiemelt jelentőségét az adja, hogy feltételezhetően hozzájárul a vesebetegek elsődleges halálokaként szereplő cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz. Az alvási apnoe szindróma és a krónikus vesebetegség cardiovascularis szövődményei között igen nagy átfedés tapasztalható (magas vérnyomás, atherosclerosis, stroke, koronáriabetegség, myocardialis infarctus). Az utóbbi időkben számos közleményben több kérdést vetettek fel az alvásfüggő légzészavarok és a vesebetegség kapcsolatáról (77, 78, 79). Krónikus veseelégtelenségben az alvási apnoe lényeges szerepet játszhat a nappali és éjszakai hypertensio kialakulásában, és ezáltal hozzájárulhat a vesebetegség progressziójához. Az alvási apnoe szindróma továbbá szerepet játszhat a KVE-ben megjelenő cardiovascularis szövődmények patogenezisében is, és más, ezidáig elsősorban az urémiára visszavezetett tünetek (mint például neuropszichiátriai tünetek, kognitív problémák, fáradtság) kialakulásában (80). *Zoccali és mtsai* vizsgálatában azt találta, hogy dializált betegekben az alvási apnoe okozta nocturnalis hypoxaemia előre jelezte a cardiovascularis szövődményeket (81).

Mikor gondoljunk alvási apnoe szindrómára? Pfister és munkatársai a túlzottan hangos horkolást és a magas vérnyomással kombinált, 25-nél nagyobb testtömegindexet jelölték meg az alvásfüggő légzészavarok legfontosabb kockázati tényezőjeként (82). A szerzők kiemelik a szocioökonómiai tényezők jelentőségét is, mivel vizsgálatukban a légzészavartól szenvedők alacsonyabb szakképzettségűek voltak.

Jean és munkatársai PSG vizsgálata szerint a centrális apnoés epizódok száma szignifikánsan nagyobb volt acetátpufferes hemodialíziskezelés során, mint bikarbonátoldattal végzett kezelés esetén, de nem tapasztaltak különbséget az obstructiv apnoék számában (83). Az alvási apnoe gyakoriságát az eddigi kisszámú, kevés betegen végzett vizsgálat közel egyformának találta a HD, illetve a CAPD-kezelésben részesülők között (76).

Hanly és Pierratos vizsgálatában a naponkénti éjszakai hemodialízis kezelésben részesülő betegek körében – feltehetően a jelenleg általánosan alkalmazottnál lényegesen hatékonyabb dialízis kezelés hatására – jelentősen javult az alvási apnoe súlyossága (11).

Az apnoe magas prevalenciája és a kórkép jelentősége miatt több szerző is javasolja, hogy az alvászavarok szűrése és kezelése váljon a vesebetegek ellátásának szerves részévé.

Az utóbbi évek vizsgálatai arra utalnak, hogy a komorbiditás lényeges szempont a különböző, életminőséget befolyásoló tényezők és tünetek felmérésében. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő páciensek egyre nagyobb hányada diabéteszes, ezért megemlítendő a diabetes és az alvászavarok kapcsolata (84). A diabetes mindkét formájában leírták az alvási apnoe gyakoribb előfordulását. A diabeteses neuropathia kialakulása pharyngealis izomzatra gyakorolt hatása miatt fokozhatja az apnoe kialakulásának kockázatát, de az előfordul neuropathia hiányában is. A II. típusú diabetesben szenvedő betegeknél gyakran tapasztalható elhízás kockázati tényezőt jelent a nocturnalis hypoxia és az inzulinrezisztencia szempontjából egyaránt (85). Diabeteses egyéneknél az insomniás panaszok és a túlzott nappali álmosság szintén gyakori probléma. A diabetesben tapasztalható alvászavar hátterében feltételezett tényezők a polyuria, a hypoglykaemia és alvás alatt megváltozott regulációs faktorok; az inzulinhatást ellensúlyozó hormonok (GH, kortizol); a perifériás neuropathia; a vegetatív neuropathia. Egy közelmúltbeli követéses vizsgálatban azt találták, hogy a mind a túl sok alvás, mind a csökkent alvásidő (alvásmegvonás) független rizikófaktora a diabetes kialakulásának. *Han és mtsai* vizsgálatában a diabetes hemodializáltakban a betegek 68%-ában találtak insomniát. Az életkor, a tápláltsági állapot és a depressio bizonyult a legjelentősebb kockázati tényezőnek az insomnia kialakulása szempontjából (47). Bár a szerzők úgy értékelik, hogy a diabetes vesebetegek fokozott kockázatnak vannak kitéve az alvászavarok kialakulása szempontjából, egyenlőre nincs elegendő adat arra vonatkozóan, hogy valóban gyakoribbak-e az alvászavarok diabetesben is szenvedő vesebetegek körében.

TRANSZPLANTÁCIÓ ÉS ALVÁSZAVAROK Jelenleg nem áll rendelkezésünkre elegendő adat arra vonatkozóan, hogy a transzplantációt követően miként változik az alvászavarok spektruma és prevalenciája. Bár a vesefunkció javulásával, a dialíziskezeléssel együttjáró problémák megszűnésével azt várhatnánk, hogy az alvászavarok veseelégtelenséggel kapcsolatos fokozott prevalenciája csökken, a transzplantáltaknál akalmazott gyógyszerek számos mellékhatást, többek között központi idegrendszeri mellékhatást okoznak, s ezek hozzájárulhatnak egyes alvászavarok gyakoribb előfordulásához.

A szakirodalmat áttekintve csupán két esettanumányt találtunk, melyekben összesen 3 beteget bemutatva leirták az alvási apnoe javulását vesetranszplantációt követően (86, 87). Egy közelmúltbeli vizsgálatban *Trenkwalder és mtsai* azt találták, hogy 11, RLS-ben szenvedő dializált betegük tünetei javultak vagy teljesen meg is szűntek ugyan transzplantáció után, de a betegek egy részében a tünetek – különböző idő elteltével – visszatértek, illetve egy betegnél ismételt transzplantációt követően ismét elmúltak (88).

Saját adataink szintén azt a feltevést támasztják alá, hogy a sikeres transzplantációt követően csökken az alvászavarok gyakorisága. Közel 1000 transzplantált és 200 dializált, várólistán levő beteg bevonásával végzett kérdőíves vizsgálatunk előzetes adatai azt mutatják, hogy mind az alvási apnoe szindróma, mint a nyugtalan lábak szindróma tünetei szignifikánsan ritkábban fordulnak elő transzplantációt követően, mint a dializált, várólistán szereplő betegcsoportban (45, 46).

AZ ALVÁSZAVAROK KÖVETKEZMÉNYEI

TÚLZOTT NAPPALI ÁLMOSSÁG, ALUSZÉKONYSÁG, FÁRADTSÁG A krónikus betegségeket gyakran kíséri fokozott fáradtság, fáradékonyság, amelynek psychés és somaticus összetevői egyaránt vannak. A betegek életminősége szempontjából is lényeges kérdés, hogy az alvászavar mennyiben járul hozzá a fáradtságérzéshez, s az alvászavar kezelésével tudunk-e javítani a beteg közérzetén, meg tudjuk-e könnyíteni a betegség elviselését. Az alvászavarok – elsősorban az alvási apnoe szindróma – gyakran legzavaróbb tünete, következménye a túlzott nappali álmosság. Az alvászavarok emellett kognitív zavarokat, teljesítményromlást, valamint egyéb olyan neuropszichológiai és pszichiátriai tüneteteket is okoznak, amelyek somaticus betegségekben is gyakoriak. Igen izgalmas kérdés, hogy milyen mértékben vezethetjük vissza ezeket a tüneteket az alvászavarra, illetve az alvászavar sikeres kezelése mennyiben csökkenti a panaszokat.

Vesebetegek körében mindennapos tapasztalat a kezelés alatti szunyókálás és gyakori panasz a fáradtság (89). Ezek a tünetek, valamint az alvászavarok magas prevalenciája irányította a figyelmet a túlzott nappali aluszékonyság vizsgálatára e populációban, hiszen ennek számos oka lehet ebben a betegcsoportban

Hanly és mtsai közelmúltban végzett vizsgálatában az alvásmedicinában elterjedten alkalmazott, objektív vizsgálómódszerrel, a „Többszörös Alváslatencia Teszt”-tel (Multiple Sleep Latency Test) alkalmazásával vizsgálták a hagyományos hemodialízisről naponkénti éjszakai dialízisre átkerülő betegek álmossági szintjét (13). A hemodializált betegek felénél tapasztaltak kóros nappali álmosságot. A nocturnalis programra átkerülő betegek apnoéjának súlyossága csökkent ugyan, de az átlagos PLM frekvanciája és az alvásfragmentáció nem javult. Az EDS-ben szenvedő alcsoport PLM-je és álmossági szintje ugyanakkor kismértékű javulást mutatott az éjszakai dialízisen. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az álmosságot az uraemia és a periodikus lábmozgászavar okozta.

Parker és mtsai kétféle módszert (kérdőívet és MSLT-t) is alkalmazva a betegek nagy részénél mutatott ki fokozott álmosságot (14). A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az álmosság gyakori és súlyos tünet, még nyilvánvalóan meglévő egyértelmű kockázati tényezők (pl. alvászavarok) fennállása nélkül is. Javaslatuk szerint a betegek által leírt álmossági szintet és a betegek viselkedését (pl. kezelés alatti szunyókálás) egyaránt figyelembe kell venni az álmosság értékelésénél. Elképzelhető, hogy a – különböző okokra visszavezethető – álmosság dializált betegek körében a kezelést követően kialakuló fáradtság („postdialysis fatigue”) egyik összetevője (90).

ALVÁSZAVAR ÉS ÉLETMINŐSÉG Az utóbbi évtizedekben egyre több közlemény foglalkozik azzal, hogy a krónikus betegségek vagy azok kezelése milyen módon befolyásolják a betegség megélését és az életminőséget (91). Bár elméletileg az alvásproblémák az életminőség minden főbb dimenziójára (mentális, fizikai egészség, társas kapcsolatok stb.) hatással lehetnek, csupán az utóbbi időkben jelentek meg olyan közlemények, melyek az alvászavarok életminőségre gyakorolt hatását vizsgálták (4, 5, 43, 66).

Iliescu és mtsai hemodializált beteg alvásminőségét és életminőségét vizsgálták. Az alváskérdőív összpontszáma az életkorra, nemre, hemoglobin-, albuminszintre, komorbiditásra és a depressio mértékére való korrekció után is független prediktora volt az életminőség kérdőív fizikai és mentális összpontszámának (4). *Sanner és mtsai* polysomnographiás vizsgálatában megállapította, hogy az alvási apnoe fennállása rontja a betegek életminőségét, különösen a szociális élet területén (5). Saját vizsgálatunkban az alvászavarok (insomnia, RLS vagy alvási apnoe) tüneteit mutató betegek körében rosszabb életminőséget (fokozottabb betegségterhet) tapasztaltunk, mint az alvászavarban nem szenvedőknél, mind betegségspecifikus („Kidney Disease Quality of Life”), mind általános életminőség kérdőív („Illness Intrusiveness Ratings Scale”) alkalmazásával (43, 66).

MORBIDITÁS, MORTALITÁS Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján nem vonhatunk le egyértelmű következtetéseket az alvás tartamának és az alvászavaroknak a morbiditásra és a mortalitásra gyakorolt hatására vonatkozóan. Egyre több vizsgálat utal arra, hogy az alvási apnoéban szenvedő betegek cardiovascularis morbiditása és mortalitása fokozott (33-40). Ez az összefüggés feltehetően vesebetegek körében is igaz, s tekintve, hogy krónikus veseelégtelenségben is a cardiovascularis betegségek jelentik a vezető halálokot, mindenképpen felmerül az alvási apnoe szerepének lehetősége (77-81). Arra is utalnak adatok, hogy dializált vesebetegekben a PLMS és az RLS a mortalitás független prediktora, bár az esetlegesen szerepet játszó mechanizmusok vagy tényezők jelenleg még nem ismeretesek (52, 74).

AZ ALVÁSZAVAROK TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI Az alvászavarok diagnosztikájáról és kezeléséről részletesen más összefoglaló közleményekben olvashatnak (30, 92, 93). A psychés és pszichoszociális problémák és a lehetséges intervenciók feltérképezésekor lényeges kitérnünk a beteg alváspanaszainak kikérdezésére. A lehetőségekhez mérten természetesen oki terápiára törekedjünk, így alapvető lehet az alvást zavaró tünetek (például viszketés) kezelése. A legtöbb hipnotikum óvatosan, csökkentett dózisban adható vese- és májbetegeknek, s alkalmazásuk kontraindikált alvási apnoe esetén. Elsősorban az alvászavarok krónikus fennállása, de a polipragmázia elkerülése, a gyógyszerkölcsönhatások fokozott kockázata, az esetleges addikció és abúzus megelőzése miatt is különösen lényeges a nem farmakológiai terápiás módszerek alkalmazása e betegek körében. Insomnia esetén lehetőleg nem gyógyszeres kezelési módszerrel indítsuk a terápiát, a farmakoterápiát pedig más módszerrel kombinálva alkalmazzuk. Egyre több kutatási adat utal arra, hogy a gyógyszeres és a nem farmakológiai kezelés egyaránt hatékony, s hosszú távú eredményeket e módszereket együttesen alkalmazva érhetünk el.

Az *alváshigiénés tanácsok* gyakran több módszer (alvásmegszorítás, paradox intenciók, stimuluskontroll-instrukciók) kombinációjából állnak, és néha „banálisan egyszerű” ötleteknek tűnnek, megvalósításuk viszont általában nem könnyű, hiszen régóta – nemritkán több éve, akár évtizede – fennálló helytelen életmódon, rossz szokásokon kell változtatni. Lényeges, hogy a beteg lehetőleg rendszeres alvási ritmust és al-

vási szokásokat alakítson ki (pl. lehetőleg ne szunyókáljon kezelés alatt, mert ez kihat az éjszakai alvására), figyeljen az alvás körülményeire, a koffeinfogyasztásra, a rendszeres mozgás és a természetes fényben való tartózkodásra.

Az alvászavarok *magatartásterápiája* során használatos technikák irán érdeklődő olvasóinknak javasolunk egy, a témában közelmúltban megjelent összefoglaló közleményt (94).

A gyógyszeres terápia során a hipnotikumok indikációs területét elsősorban az *átmeneti*, illetve a *rövid tartamú* insomniák képezik. A farmakológiai terápia részleteit illetően utalunk korábbi összefoglalónkra (95). Az RLS és a PLMS kezelésében szükség esetén a gyógyszeres terápiának alapvető szerepe van, de lényeges az alváshigiénés szempontok figyelembevétele is. A terápia egyénre szabott, sajnos egyes esetekben többféle gyógyszercsoportot is ki kell próbálni. Mivel a két kórkép megjelenése között jelentős átfedés tapasztalható, és mivel a legtöbb terápiás kutatás a PLMS változását jelölte meg kimeneteli változóként, mindkét esetben ugyanazon gyógyszereket alkalmazhatjuk (28). Csupán néhány gyógyszert (levodopa, gabapentin, pergolide) vizsgáltak speciálisan vesebetegek körében, igen kisszámú betegen (96-99).

A CPAP (Continous Positive Airway Pressure) az alvási apnoe középsúlyos és súlyos eseteiben javasolt terápiás mód (42). A CPAP-kezelés hatékonynak bizonyult az apnoéval együttjáró hypertonia kezelése és a nappali álmosság csökkentése szempontjából is (100). Egyelőre nem áll rendelkezésünkre elegendő adat az alvási apnoe hosszú távú szövődményeiről és a kezelés speciális szempontjairól vesebetegek körében, de *Pressman és munkatársai* hatékonynak találták a CPAP-kezelést az apnoe/hypopnoe-index, a nocturnalis oxigenizáció és az alvásminőség javulása szempontjából is (12). A CPAP-kezelés ugyanakkor technikailag sem egyszerűen kivitelezhető dializált betegek körében, s ez non-compliancehoz is vezethet.

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt 10–15 év során egyre több közlemény hívta fel a figyelmet a vesebetegek körében előforduló alvászavarok gyakoriságára és jelentőségére. Az újabb adatok arra utalnak, hogy az alvászavarok rontják a vesebetegek életminőségét, s bizonyos esetekben hozzájárulhatnak a fokozott mortalitáshoz. Sajnálatos módon, a művesekezelés technikai fejlődésével nem járt együtt az alvászavarok prevalenciájának csökkenése. Az eddigi vizsgálatok adatai szerint a páciensek 30–80%-a panaszkodik alvással kapcsolatos problémákra, amelyek hátterében insomnia vagy más alvásbetegségek, nyugtalan lábak szindróma, alvás alatti periodikus lábmozgászavar, centrális vagy obstructiv alvási apnoe szindróma áll.

Egyes vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a veseelégtelenség sikeres kezelése javíthatja az alvászavart. Nem ismert ugyanakkor, hogy a transzplantáció milyen hatással van az alvásbetegségekre. Befolyásolják-e a művesekezelés technikai körülményei, vagy módja (PD, HD, nocturnalis dialízis) az egyes alvászavarok kialakulását? Miként kezelhetjük az ESRD-ben szenvedő betegek alvászavarát a legmegfelelőbb módon? További jól tervezett kutatások szükségesek, hogy megismerjük a krónikus veseelégtelenségben szendvedő betegek alvászavarainak valós prevalenciáját és az alvásbetegségek veseelégtelenséggel összefüggő patomechanizmusát. Az alvászavarok kezelése javíthatja a betegek életminőségét és talán életkilátásaikat is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A tanulmány megírását az ETT 240/2000 (NM), a NKFP 1/002/2001, az OTKA TS 040889, és az OTKA T038409 (NM, MI) pályázatok támogatták. MI az OM Békésy ösztöndíjasa. MMZs a Magyar Vese Alapítvány ösztöndíjasa. A Pszichonefrológia Munkacsoport munkájának támogatója a Janssen-Cilag/Division of Johnson-Johnson Kft. és a Sanofi-Synthélabo Rt.

IRODALOM

1. Benca RM. Consequences of insomnia and its therapies. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 10:33-38.
2. Meissner HH, Riemer A, Santiago SM, et al. Failure of physician documentation of sleep complaints in hospitalized patients. West J Med 1998; 169(3):146-9 .
3. Katz DA, McHorney CA.The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. J Fam Pract 2002; 51(3):229-35.
4. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003 Jan; 18(1):126-32 .
5. Sanner BM, Tepel M, Esser M, et al. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(7):1260-5.
6. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). Am J Kidney Dis 1999; 34(6):1089-95.
7. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, et al. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. Mov Disord 1998; 13(5):820-4 .
8. Stepanski E, Faber M, Zorick F, et al. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol Aug; 6(2):192-7 .
9. Millman RP, Kimmel PL, Shore ET, Wasserstein AG.Sleep apnea in hemodialysis patients: the lack of testosterone effect on its pathogenesis. Nephron 1985; 40(4):407-10 .
10. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, et al. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. Clin Nephrol 2000; 53(6):460-6.
11. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. N Engl J Med 2001; 344(2):102-7 .
12. Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. Kidney Int 1993; 43(5):1134-9 .
13. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A.Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 41(2):403-10.
14. Parker K, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003; 41(2): 394-402.
15. Holley JL, Nespor S, Rault RA comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1992;19(2):156-61.

16. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(5):852-6 .
17. Kraus MA, Hamburger RJ. Sleep apnea in renal failure. Adv Perit Dial 1997; 13:88-92.
17a Han SY, Yoon JW, Jo SK, et al. Insomnia in diabetic hemodialysis patients.Prevalence and risk factors by a multicenter study.Nephron 2002; 92(1):127-32.
18. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD: Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. Am J Kidney Dis 2000; 35(6):1052-60.
19. Fletcher E. Obstructive sleep apnea and the kidney. J Am Soc Nephrol 1993; 4:1111-1121.
20. Onal E. Sleep-disordered breathing in patients with end-stage renal disease.Kidey Int 1993; 2:309-311.
21. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. Am J Med 1989; 86(3):308-14 .
22. Wadhwa NK, Mendelson WB. A comparison of sleep-disordered respiration in ESRD patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. Adv Perit Dial 1992; 8:195-8 .
23. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Intern Med 1997 Aug 11-25; 157(15):1746-52.
24. Walker S, Fine A, Kryger MH.Sleep complaints are common in a dialysis unit. Am J Kidney Dis 1995; 26(5):751-6.
25. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression-results from psychobiological studies: an overview. Biol Psychol 2001 Jul-Aug; 57(1-3):67-103.
26. Vizi J, Novák M. Alvászavarok és pszichiátriai betegségek.In: Novák M.(szerk): Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. 227-242. old. Okker Kiadó, Budapest, 2000.
27. Gillin JC. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? Acta Psychiatr Scand Suppl 1998; 393:39-43.
28. Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Sleep Medicine Reviews 2002; 6(4):253-265.
29. Seyone Ch, Novak M, Shapiro CM: Restless Legs Syndrome: sleepy patients get their kicks.The Canadian Journal of Diagnosis, 13 (7): 87-101, 1996.
30. Novák M.(szerk): Az alvás – és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája.Okker Kiadó, Budapest, 2000.
31. Barbara A.Phillips: Restless legs syndrome: what is it? Hospital Practice, 2001, 36 (5): 53-6 (magyarul: Nyugtalan lábak szindróma.Orvostovábbképző Szemle 2002, IX:5).
32. De Backer WA. Central sleep apnoea, pathogenesis and treatment: an overview and perspective. Eur Respir J 1995, 8(8): 1372-83.
33. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(9):1217-39.
34. Boland LL, Shahar E, Iber C, et al. Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study .J Sleep Res 2002; (3):265-72.
35. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. Sleep 2001; 24(1):96-105.
36. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med.1999; 159(2):502-7.
37. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283(14):1829-36.
38. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002; 162(8):893-900.
39. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med.2000; 342(19):1378-84.
40. Ball EM, Simon RD Jr, Tall AA et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea within the community.The Walla Walla Project. Arch Intern Med 1997; 157(4):419-24 .
41. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoe. Lancet 2002; 360:237-45.
42. Hensley M. Sleep apnoea (obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome). In: Clinical Evidence, BMJ Publishing Group, London, 2002; 7:1566-1578.
43. Novak M, Molnar M, Rethelyi J, et al. Reported sleep problems and illness intrusiveness in patients on maintenance hemodialysis. Journal of the American Society of Nephrology 2000; 10(9)A60.
44. Novak M, Molnar M, Rethelyi J, et al. Subjective sleep complaints in patients on renal replacement therapy. Sleep 2001; 24:A377.
45. Novak M, Molnar MZ, Ambrus Cs, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome and it's association with quality of life after kidney transplantation.Sleep, 2003, (megjelenés alatt).
46. Molnar MZ, Kovacs A, Ambrus Cs, el al. Prevalence of restless legs syndrome and it's association with quality of life after kidney transplantation. Sleep, 2003 (megjelenés alatt).
47. Han SY, Yoon JW, Jo SK, et al. Insomnia in diabetic hemodialysis patients.Prevalence and risk factors by a multicenter study. Nephron 2002; 92(1):127-32.
48. De Santo RM, Lucidi F, Violani C, Bertini M. Insomnia is associated with systolic hypertension in uremic patients on hemodialysis. Int J Artif Organs 2001; 24(12):853-62 .
49. Hui DS, Wong TY, Ko FW, et al. Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2000; 36(4):783-8.
50. Hui DS, Wong TY, Li TS, et al. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end stage renal failure on maintenance hemodialysis. Med Sci Monit 2002; 8(5):CR331-6.
51. Venmans BJ, van Kralingen KW, Chandi DD, et al. Sleep complaints and sleep disordered breathing in hemodialysis patients. Neth J Med 1999; 54(5):207-12.
52. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1996; 28(3):372-8.
53. Wetter TC. Restless legs syndrome: a review for the renal care professionals. EDTNA ERCA J 2001 Jan-Mar; 26(1):42-6.
54. Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. ASAIO Trans 1991; 37(3): M456-7.
55. Burmann-Urbanek M, Sanner B, Laschewski F, et al. Sleep disorders in patients with dialysis-dependent renal failure.(In German) Pneumologie 1995; 49 Suppl 1:158-60.
56. Kutner NG, Bliwise DL, Brogan D, Zhang R.Race and restless sleep complaint in older chronic dialysis patients and nondialysis community controls. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2001; 56(3):P170-5.
57. Puntriano M. The relationship between dialysis adequacies and sleep problems in hemodialysis patients.ANNA J 1999; 26(4):405-7 .
58. De Vecchi A, Finazzi S, Padalino R, et al.Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self-administered questionnaire. Int J Artif Organs 2000; 23(4):237-42 .

59. Williams SW, Tell GS, Zheng B, et al.Correlates of sleep behavior among hemodialysis patients.The kidney outcomes prediction and evaluation (KOPE) study. Am J Nephrol 2002; 22(1):18-28.
60. Lui SL, Ng F, Lo WK.Factors associated with sleep disorders in Chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2002; 22(6):677-82 .
61. Bliwise DL, Kutner NG, Zhang R, Parker KP. Survival by time of day of hemodialysis in an elderly cohort. JAMA 2001 Dec 5; 286(21):2690-4 .
62. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, et al. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. Clin Nephrol 1990, 33(5):247-51.
63. Veiga J, Goncalves N, Gomes F, et al. Sleep disturbances in end-stage renal disease patients on hemodialysis. Dial Transplant 1997; 26(6):380-384.
64. Vaziri ND, Oveisi F, Reyes GA, Zhou XJ. Dysregulation of melatonin metabolism in chronic renal insufficiency: role of erythropoietin-deficiency anemia. Kidney Int 1996; 50(2):653-6.
65. Ludemann P, Zwernemann S, Lerchl A. Clearance of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin by hemodialysis in patients with end-stage renal disease. J Pineal Res 2001; 31(3):222-7.
66. Molnar M, Novak M, Ambrus Cs, et al. Subjective sleep complaints and quality of life in patients on maintenance haemodialysis using the Kidney Disease Quality of Life Questionnaire. J Sleep Res 2002; 11 (Suppl 1):156 .
67. Craven JL, Rodin GM, Johnson L, Kennedy SH. The diagnosis of major depression in renal dialysis patients. Psychosom Med 1987 Sep-Oct; 49(5):482-92
68. Kimmel P. Depression in patients with chronic renal disease. What we know and what we need to know. J of Psychosomatic Research 2002; 53:951-956.
69. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al.Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. Kidney Int 2000; 57(5): 2093-8.
70. Novak M, Csepanyi G, Vamos E, et al. Quality of life and mood disorders in patients on hemodialysis. Nephrology, Dialysis and Transplantation 2001; 16 (6):A164.
71. Lopes AA, Bragg J, Young E, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. Kidney Int 2002; 62(1):199-207.
72. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000; 160(14):2137-41.
73. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients.Lancet.1991; 22:337(8756):1551.
74. Allen RP, Earley CJ. Validation of a diagnostic questionnaire for the restless legs syndrome (RLS). Neurology 2001; 56 (Suppl 3): 4A
75. Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, et al. Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. Am J Kidney Dis 2002; 40(2):302-6.
76. Hallett M, Burden S, Stewart D et al. Sleep apnea in end-stage renal disease patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. ASAIO J 1995; 41(3):M435-41.
77. Zoccali C. Sleep anoea and nocturnal hypoxaemia in dialysis patienst: mere risk-indicators or causal factors for cardiovascular disease? Nephrol Dial Transplant, 2000; 15:1919-1921.
78. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Sleep apnea in Renal Patients. J Am Soc Nephrol 2001; 12:2854-2859.
79. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. J of Hypertension 2001; 19:287-293.
80. Silverberg DS, Iaina A, Ocksenberg A: Sleep-related breathing disturbances: their pathogenesis and potential interest to the nephrologist. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:680-683.
81. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2002; 3:729-733.
82. Pfister M, Jakob SM, Marti HP, et al. Ambulatory nocturnal oximetry and sleep questionnaire-based findings in 38 patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999 Jun; 14(6):1496-502 .
83. Jean G, Piperno D, Francois B, Charra B. Sleep apnea incidence in maintenance hemodialysis patients: influence of dialysate buffer.Nephron 1995; 71(2):138-42 .
84. Coughlin S, Calverley P, Wilding J. Sleep disordered breathing - a new component of syndrome x? Obes Rev 2001; 2(4):267-74.
85. Boethel CD.Sleep and the endocrine system: new associations to old diseases. Curr Opin Pulm Med 2002, 8(6):502-5 .
86. Langevin B, Fouque D, Leger P, Robert D. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease.Cure after renal transplantation.Chest, May, 103(5):1330-5.
87. Auckley DH. Schmidt-Nowara W, Brown LK: Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end-stage renal disease after kidney transplantation. Am J Kidney Dis 1999, 34(4):739-44.
88. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. Mov Disord 2002; 17(5):1072-6.
89. Chang WK, Hung KY, Huang JW, et al. Chronic fatigue in long-term peritoneal dialysis patients.Am J Nephrol 2001; 21(6):479-85.
90. Sklar AH, Riesenberg LA, Silber AK, et al. Postdialysis fatigue. Am J Kidney Dis 1996; 28(5):732-6.
91. Novák M, Stauder A, Mucsi I. Az életminőség vizsgálatok jelentősége és gyakorlati szempontja. Orv Hetil 2003; 144 (21):21-28.
92. Köves P (szerk): Az obstructiv alvási apnoe szindróma. Springer, Budapest, 1997.
93. Bódizs R. Alvás, álom, bioritmusok. Medicina, Budapest, 2000.
94. Purebl Gy, Novák M. Az insomniák nem gyógyszeres kezelési módszerei.In: Novák M.(szerk): Az alvás és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. Okker Kiadó, Budapest, 2000. 275-294.
95. Vizi J, Novák M: Az insomnia gyógyszeres kezelése. In: Novák M.(szerk). Az alvás – és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. 243-274.old. Okker Kiadó, Budapest, 2000.
96. Pieta J, Millar T, Zacharias J, et al. Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uremic patients. Sleep 1998 Sep 15; 21(6):617-22.
97. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 38(1):104-8.
98. Janzen L, Rich JA, Vercaigne LM. An overview of levodopa in the management of restless legs syndrome in a dialysis population: pharmacokinetics, clinical trials, and complications of therapy. Ann Pharmacother 1999; 33(1):86-92 .
99. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. Sleep 1995; 18(8):681-8.
100. Beninati W, Sanders MH. Optimal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea. Sleep Med Rev 2001; 5(1):7-23 .

A multicentrikus amlodipin (Normodipine®) vizsgálat ABPM eredményei egyes klinikai jellemzők tükrében

ABPM results of the multicentric amlodipine (Normodipine®) study in face of several clinical characteristics

Juhász Attila[1], Farsang Csaba[2], Préda István[3], De Châtel Rudolf[4], Keltai Mátyás[5], Karányi Zsolt[1], Kovács Péter[1]
Debreceni Egyetem OEC, I. sz. Belklinika és Klinikai Farmakológiai Tanszék[1],Debrecen,
Szent Imre Kórház, I. sz. Belgyógyászat[2], Budapest,
Semmelweis Egyetem Kardiológiai és Belgyógyászati Klinika, II. sz. Belgyógyászat[3], Budapest,
Semmelweis Egyetem, I. sz. Belklinika[4], Budapest,
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet[5], Budapest

Levelezési cím:
Kovács Péter
Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belklinika
4012. Debrecen, Pf. 19.

ÖSSZEFOGLALÁS Szerzők a 12 hetes nyílt, multicentrikus amlodipin tanulmány ABPM-eredményeiről számolnak be, melyeket az obesitas, a dyslipidaemia, a diabetes mellitus, illetve a balkamra-hypertrophia (LVH) jelenléte tükrében elemeztek. A tanulmányba bevont 583 beteg közül 361 esetben (61,92%) végezték el az ABPM-vizsgálatot a kezelés megkezdése előtt, majd a 12 hetes

SUMMARY Authors present the ABPM results of a 12-week open, multicenter trial with amlodipine, which they analyze in connection with the presence of obesity, dyslipidaemia, diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy (LVH) by ECG criteria. 583 patients were enrolled in the trial, and ABPM was performed twice – before and after the 12-week amlodipine therapy – in

VIZSGÁLATVEZETŐK

Dr. Liptay László, Központi Honvédkórház, I. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Pálossy Béla, Uzsoki Kórház, I. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Rónaszéki Aladár, Erzsébet Kórház, Kardiológia, Budapest; Dr. Landi Anna, Szent István Kórház, IV. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Regős László, Károlyi Sándor Kórház, II. Belgyógyászat, Budapest; Prof. dr. Préda István, HIETE, II. Belklinika, Budapest; Dr. Tóth Károly, Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórháza, Budapest; Dr. László Zoltán, Szent Borbála Kórház, Tatabánya; Dr. Karlócai Kristóf, Országos Korányi Tbc Intézet, Kardiológia, Budapest; Dr. Meskó Éva, Kistarcsa Kórház, II. Belgyógyászat, Kistarcsa; Dr. Dános Péter, MÁV Kórház, II. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Dobos Jenő, Dr. Batthyány Strattmann Kórház, Belgyógyászat, Körmend; Dr. Poór Ferenc, Karolina Kórház, Kardiológiai Osztály, Mosonmagyaróvár; Dr. Csillag József, Csolnoky Ferenc Kórház, II. Belgyógyászat, Veszprém; Dr. Gattyán Annamária, Szent Pantaleon Kórház, Belgyógyászat, Dunaújváros; Dr. Rostás László, Somogy Megyei Tüdő És Szívkórház, Kardiológia, Mosdós; Dr. Józan Jilling Mihály, Tolna Megyei Önkormányzat Kórháza, I. Belgyógyászat, Szekszárd; Dr. Bartal Gábor, Dr. Kenessey Albert Városi Kórház, I. Belgyógyászat, Balassagyarmat; Dr. Vetter Remig, Albert Schweitzer Kórház, Hatvan; Dr. Zsembeli József, Kátai Gábor Kórház, II. Belgyógyászat, Karcag; Dr. Balogh Elemér, Kiskunhalas Kórház, II. Belgyógyászat, Kiskunhalas; Dr. Katona András, Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat, Gyula; Prof. Dr. Szegedi Gyula, DE OEC, III. Belklinika, Debrecen; Dr. Rusznák Miklós, Jósa András Kórház, III. Belosztály, Nyíregíháza; Dr. Kaló Emil, BAZ Megyei Kórház, I. Belosztály, Miskolc; Dr. Varga István, Szent Ferenc Kórház, Belgyógyászat, Miskolc; Dr. Balázs Mihály, Baja Megyei Kórház, I. Belgyógyászat, Baja; Dr. Borsos Sándor, Marcali Városi Kórház, Belgyógyászat, Marcali; Dr. Harmati László, Erzsébet Kórház, Kardiológia, Jászberény

amlodipin kezelés végén. Az ABPM vizsgálatokon is átesett betegpopuláció demográfiai és klinikai jellemzői nem különböztek a teljes betegpopulációt jellemző paraméterektől. Az ABPM 24-órás átlagértékek 141±16/81±11 Hgmm-ről 129±13/74±9 Hgmm-re csökkentek (p <0,05). Szignifikáns mértékű csökkenés igazolódott a nappali és éjszakai systolés és diastolés átlagok, az átlagos artériás nyomás (MAP) és a pulzusnyomás (PNY) vonatkozásában is, miközben a pulzusszám a kezelés során nem változott. Az ABPM-kritériumok szerinti célvérnyomást elérők aránya az amlodipin alapú kezelés során megkétszereződött. Az óraátlagok 24 órás intervallumra kiterjedő egyenletes csökkenése, a fiziológiás diurnalis vérnyomásingadozás megmaradásával, az amlodipin napi egyszeri alkalmazása mellett volt igazolható. A diurnalis index (DI) értékek a fiziológiás „dipper" státus irányában változtak. A betegek több mint 80%-a túlsúlyos, vagy elhízott volt, 38% dyslipidaemiában, közel 21% diabetes mellitusban is szenvedett. Az amlodipin a vérnyomást minden BMI kategóriában hatékonyan csökkentette. Az LVH EKG-jeleit mutatók kiindulási nappali és éjszakai systolés és diastolés értékei egyaránt magasabbak voltak, mint az LVH EKG-jeleit nem mutató betegek átlagos vérnyomásértékei, de a 12 hetes amlodipinkezelés végére az elért vérnyomásértékekben már nem mutatkozott közöttük szignifikáns különbség. A DI beszűkülése az LVH jelenléte mellett kifejezettebb volt, de annak kedvező irányú módosulása ebben a betegcsoportban is bekövetkezett. A laboratóriumi paraméterek közül az emelkedett szérumglükóz-, koleszterin- és triglicerid értékek az obesitas, valamint a dyslipidaemia és diabetes mellitus magas előfordulási arányával magyarázható. Az amlodipin alapú kezelés mellett a laboratóriumi paraméterekben szignifikáns mértékű változás nem volt kimutatható. Következtetésként megállapítható, hogy az amlodipin 24-órás hatású, a fiziológiás diurnalis vérnyomás-ingadozást nem befolyásoló anyagcsere-neutrális antihypertensivum. Vérnyomáscsökkentő hatása független a BMI-kategóriáktól, a dyslipidaemia és cukorbetegség, valamint az LVH EKG-jelei fennállásától is.

Kulcsszavak: **amlodipin, ABPM, obesitas, metabolikus szindróma, LVH, anyagcsere-neutralitás**

61,92% of all patients (n=361). The demographic and clinical characteristics of those patients, who underwent ABPM, did not differ from the characteristics of the whole patient population. The ABPM 24-hour average values decreased significantly (p <0,05) from 141±16/81±11 mmHg to 129±13/74±9 mmHg. A similar significant decrease was observed in the daytime-, nighttime- systolic and diastolic average pressure values and in the mean arterial pressure (MAP) and pulse pressure (PP) values, respectively, while pulse rate remained unchanged. Target blood pressure values based on ABPM criteria were reached in twice as many patients on amlodipine as on previous therapy. Hourly average values decreased significantly and evenly throughout the entire 24-hour dose-interval, while the physiologic diurnal pressure cycle remained undisturbed with once-daily amlodipine administration. Changes in diurnal index (DI) towards the physiologic dipper state were observed as well. More than 80% of all patients were overweight or obese, 38% suffered from dyslipidaemia and nearly 21% were diabetic. Amlodipine, however, decreased blood pressure significantly irrespective of the BMI categories. Both the daytime and nighttime systolic and diastolic ABPM avarages were higher in those patients, in whom ECG-criteria for LVH could be demonstrated. After treatment with amlodipine, however, the decreased avarage blood pressure values did not differ between patients with or without ECG-criteria for LVH. The occurrence of non-dipper state was more frequent among patients with signs of LVH. The changes from the non-dipper to the more physiologic dipper state occurred both in patients with, and without signs of LVH. Higher than normal values in serum glucose, cholesterin and triglycerid were in accordance with the high incidence of obesity, dyslipidaemia and diabetes mellitus among the patients. During treatment based on amlodipine none of the laboratory parameters changed significantly. It can be concluded that amlodipine is a metabolically neutral antihypertensive drug with once-daily administration that had no deleterious effect on daily physiologic blood pressure changes (DI), it's antihypertensive efficacy is independent of BMI categories, the presence of dyslipidaemia, diabetes, or of the presence of LVH (based on ECG-criteria).

Key-words: **amlodipine, ABPM, obesity, metabolic syndrome, LVH, metabolic neutrality**

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):106–117.

Bevezetés A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) szakmai irányelve (1) a magasvérnyomás-betegség kezelésére a kalciumantagonistákat az elsőként választható, monoterápiában is alkalmazható gyógyszerosztályként javasolja. Az MHT irányelve az antihypertensiv gyógyszerek választásának szempontjait is taglalja a célszervkárosodások, szövődmények, társbetegségek, a fő rizikótényezők, speciális állapotok és életkori sajátosságok figyelembevételével. Eszerint a Ca-csatorna-blokkolók (CCB) adhatók balkamra-hypertrophiában, és dysfunctióban, szívelégtelenségben, ischaemiás szívbetegségben (ISZB), atrioventricularis vezetési zavarban (elsősorban dihydropyridinek), szívinfarctus (AMI) és stroke utáni állapotban, enyhe, középsúlyos és súlyos veseelégtelenségben, illetve vesepótló kezelés mellett, perifériás verőérbetegség esetén, dyslipidaemia, hyperurikaemia, hyperthyreosis, alkoholizmus, depressio, izolált systolés hypertonia, idős-

kori hypertonia fennállása mellett, valamint terhességben a második trimestertől kezdve. A Ca-csatorna-blokkolók alkalmazásának a hypertonia melletti főbb indikációi az angina pectoris, az izolált systolés hypertonia, továbbá perifériás érbetegség. A kalciumantagonistákon belül a szív ingervezető rendszerére és inotropiájára kifejtett hatásuk szerint fontos a dihydropyridinek és a non-dihydropyridinek (verapamil, diltiazem) elkülönítése, az utóbbiak használata nem ajánlott 2. és 3. fokú atrioventricularis blokkban, valamint szívelégtelenségben sem. Ugyanakkor a PRAISE és V-HeFT III vizsgálatok eredményeire alapozva (2, 3) a jelenlegi szívelégtelenség kezelésére vonatkozó irányelvek (4) az amlodipin és felodipin adását diureticum és ACE-gátló bázisterápia mellett nem tartják kontraindikáltnak, amennyiben a szívelégtelenség mellett hypertonia, vagy angina pectoris kezelése miatt is indokolt alkalmazásuk. A dihydropyridinek lehetséges kontraindikációja az aortaaneurysma, ezen esetben verapamil és diltiazem adható. Az irányelvekben felsorolt hatóanyagok mindegyike vagy retard, másodgenerációs (II/a vagy II/b) vagy harmadgenerációs készítmény, az utóbbiak közé tartozik az amlodipin is.

Az MHT irányelvek szerint a kezelésre „napi egyszeri adagolású (ennek hiánya esetén napi kétszeri adagolású) gyógyszerek alkalmazása szükséges". Az amlodipin kedvező farmakokinetikai tulajdonságai – főként a 35–45 órás terminális eliminációs féléletidő ($t_{1/2}$) (5) – valóban alkalmassá teszi ezt a harmadik generációs dihydropyridint a napi egyszeri adagolásban történő alkalmazásra.

A szerzők kezdeményezése nyomán, a Richter Gedeon Rt. (Budapest) támogatásával 12 hetes multicentrikus vizsgálat zajlott klinikai és kórházi belosztályok és szakrendelések részvételével az amlodipin (Normodipine® - Richter Gedeon Rt.) antihypertensiv és antianginás hatásának tanulmányozására. A vizsgálat elsődleges eredményeiről – rendelői vérnyomásértékek alakulása, hatásosság, tolerálhatóság, compliance és antianginás hatás – külön közleményben számoltunk be (6).

CÉLKITŰZÉS Jelen közleményünk céljául az ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) regisztrált vérnyomásparaméterek bemutatását, valamint a kezelési eredményeknek az obesitas, a dyslipidaemia, a diabetes mellitus – mint társbetegségek –, valamint a balkamra-hypertrophia (LVH) EKG-jeleinek fennállása tükrében történő elemzését tűztük ki.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK Az amlodipin multicentrikus, nyílt, hatékonysági és biztonságossági (IV. fázis) vizsgálatában 29 centrumban (a vizsgálók részletes listáját lsd. a közlemény végén) 583 beteg vett részt 2000. március 29. és 2001. március 30. között, akik közül a vizsgálatot 543-an fejezték be. A betegek a vizsgálatba részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően a „Beleegyezési Nyilatkozat" aláírása után kerültek bevonásra. A vizsgálat az illetékes akkreditált Etikai Bizottság engedélyének birtokában, a Helsinki Deklaráció és a gyógyszervizsgálatok helyes klinikai gyakorlatának (GCP) szellemében zajlott.

A 12 hetes vizsgálat fő bevonási és kizárási kritériumait, a vizsgálat menetét az egyes vizitek teendőit részletesen másik közleményünkben ismertettük (6). A bevonási kritériumok közül az ABPM esetében teljesülnie kellett annak a feltételnek, hogy a 24 órás RR átlag >135/85, és/vagy a nappali RR átlag >140/90, és/vagy az éjszakai RR átlag >125/75 Hgmm legyen. A 24 órás ABPM-vizsgálat MEDITECH ABPM-04 készülékkel történt, a kezelés előtt és a 12 hetes kezelési periódus végén. Az ABPM-készülék felhelyezésére lehetőleg délelőtt 9 és 10 óra között került sor, ekkor szimultán vérnyomásmérés történt hagyományos higanyos vérnyomásmérő készülékkel és ABPM-készülékkel. A mérések nappal 15, éjjel 30 percenként történtek. Az ABPM-vizsgálat során a betegek „Eseménynaplót" töltöttek ki, a monitorozás megfelelő technikai feltételeinek biztosítására az Eseménynaplón szereplő tudnivalók betartása volt irányadó, melyet a beteggel megbeszéltek. Összesen 361 esetben volt mindkét ABPM-vizsgálat megfelelően értékelhető és elemezhető, mely a teljes betegszám 61,92%-a volt. A gyógyszerbevétel reggel 7–8 óra között, egyéb gyógyszerek esti adagjának alkalmazása 19–20 óra között történt.

Az obesitast a testtömegindex (BMI: kg/m^2) alapján jellemeztük, követve a nemzetközileg elfogadott kategorizálást (7, 8), azaz normális súlyúnak tekintettük azokat, akik testtömeg indexe 25 kg/m^2 alatti volt, túlsúlyosnak azokat, akiknél a BMI 25–30 kg/m^2 közötti és elhízottnak a 30 kg/m^2 feletti testtömeg indexszel rendelkezőket. Az obesitason belül megkülönböztetjük a 30 BMI <35 kg/m^2 közötti I. fokú, a 35 BMI < 40 kg/m^2 közötti II. fokú, valamint a 40 kg/m^2 feletti BMI-vel jellemzett extrém, III. fokú elhízást.

A balkamra-hypertrophia (LVH) jelenlétének igazolására az echocardiographiánál kevésbé szenzitív és specifikus, de már régebben elterjedt és epidemiológiai vizsgálatokban is alkalmazott módszer az EKG bizonyos elvezetéseiben a maximális kilengések (pl. S_{V1}, R_{V5}) amplitúdóinak lemérésével nyert index (9-12). Mivel a betegek csak elenyésző hányadában végeztek echocardiographiát, viszont mindenkinél kötelező volt a 12-elvezetéses EKG készítése, ezért a balkamra-hypertrophia jellemzésére az egyszerűen meghatározható Sokolow–Lyon-indexet használtuk és LVH fennállását véleményeztük, ha az $S_{V1} + R_{V5}$ >3,5 mV amplitudókritérium teljesült.

A cukorbetegség és dyslipidaemia fennállását a rutin orvosi gyakorlatban alkalmazott diagnosztikai/laboratóriumi kritériumok alapján véleményezték a vizsgálók.

BIOSTATISZTIKAI MÓDSZEREK A vizsgálat adatainak statisztikai értékelése SAS for Windows 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) számítógépes programmal történt. A leíró statisztikát (átlag, szórás, esetszám, minimum és maximum értékek) valamennyi numerikus adatváltozóra (életkor, testsúly, testmagasság, vérnyomásértékek, szívfrekvencia, laboratóriumi paraméterek) megadtuk. A numerikus paraméterek időbeli változását grafikusan ábrázoltuk. A kulcsparaméterek (vérnyomásértékek) időbeli változásának vizsgálatát ismétléses, többváltozós szórásanalízissel (ANOVA) végeztük el. A laboratóriumi értékek időbeli változására normális eloszlás esetén párosított t-tesztet, ferde eloszlás esetén Wilcoxon matched pairs tesztet alkalmaztunk. A statisztikai kiértékelések során szignifikánsnak a $p \leq 0{,}05$ valószínűségi szintet tekintettük.

Mivel egyrészt a kiértékelésnél csak a hiánytalanul és egyértelműen megadott adatokat vettük figyelembe, másrészt a vizitek során a betegek egy része kiesett mellékhatás, egyéb

1. táblázat. **Az ABPM vizsgálatban részt vevő betegek jellemző adatai (n=361) és a vizsgálat teljes mintájának jellemző adatai (n=583)**

	Minta	Átlag	Szórás	Minimum	Maximum
Életkor (év)	ABPM	54,63	11,17	20	70
	Teljes	54,78	11,09	18	78
Testsúly (kg)	ABPM	82,21	14,17	49	153
	Teljes	81,90	14,27	42	153
Testtömegindex (BMI) (kg/m^2)	ABPM	29,13	4,50	19,5	47,0
	Teljes	29,12	4,58	17,3	47,0

	Minta	Féfi	Nő
Nemek	ABPM	43,7% (158)	56,3% (203)
	Teljes	43,8% (255)	56,2% (327)

	Minta	Fiatal (<45 év)	Középkorú (45–65 év)	Idős (>65 év)
Korosztályok	ABPM	15,6% (56)	65,2% (234)	19,2% (69)
	Teljes	15,1 (88)	64,8% (378)	20,1% (117)

	Minta	<25	25–30	30–35	35–40	>40
BMI-osztályok	ABPM	14,8% (53)	46,8% (168)	30,1% (108)	7,2% (26)	1,1% (4)
	Teljes	16,8% (98)	44,2% (258)	29,7% (173)	7,9% (46)	1,4% (8)

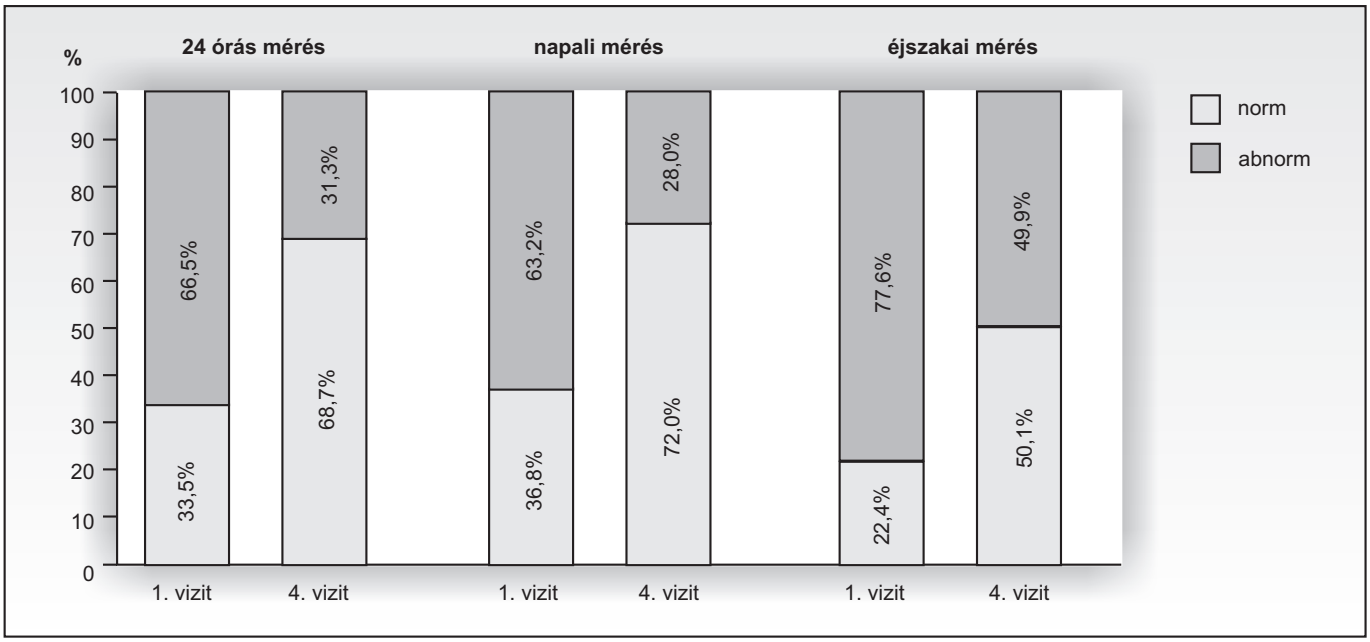
ok (nem megfelelő kooperáció, megbetegedés, adminisztratív ok) miatt, így nem minden kalkulációnál volt azonos a 100%-ot jelentő esetszám. A korrektség és összehasonlíthatóság érdekében mindenütt a százalékos értékeket adtuk meg első helyen.

EREDMÉNYEK Technikailag megfelelő és statisztikai elemzésre alkalmas ABPM-vizsgálat 361 esetben készült a kezelés megkezdése előtt és a 12 hetes kezelési periódus végén. A 361 esetben elvégzett ABPM-vizsgálatból (a betegek 61,92%-a) 56,3 %-a nő (n=203), 43,7 %-a férfi volt (n=158), a betegek átlagéletkora 54,6±11,17 év (20–70 év) volt. Az ABPM-vizsgálatokon átesett betegek demográfiai jellemzői, testtömeg-index (BMI) eloszlása *(1. táblázat)*, a dohányzási és alkoholfogyasztási szokásaik alakulása, a hypertonia súlyossága (I-II-III. fokozat), a rizikótényezők és társbetegségek

2. táblázat. **Az ABPM-vizsgálatok eredményei az első (1.) és az utolsó (4.) viziten (n=361)**

Vizit	24 órás		Nappali		Éjszakai	
	1.	4.	1.	4.	1.	4.
Syst. (Hgmm)	141±16	129±13*	145±16	133±13*	136±18	124±16*
Diast. (Hgmm)	81±11	74±9*	84±12	77±10*	76±12	70±11*
MAP (Hgmm)	101±11	92±9*	105±12	96±10*	96±13	88±12*
PNY (Hgmm)	60±13	55±11*	61±12	55±11*	59±13	54±12*
Pulzus (1/min)	73±10	73±11	77±11	77±12	68±12	69±12

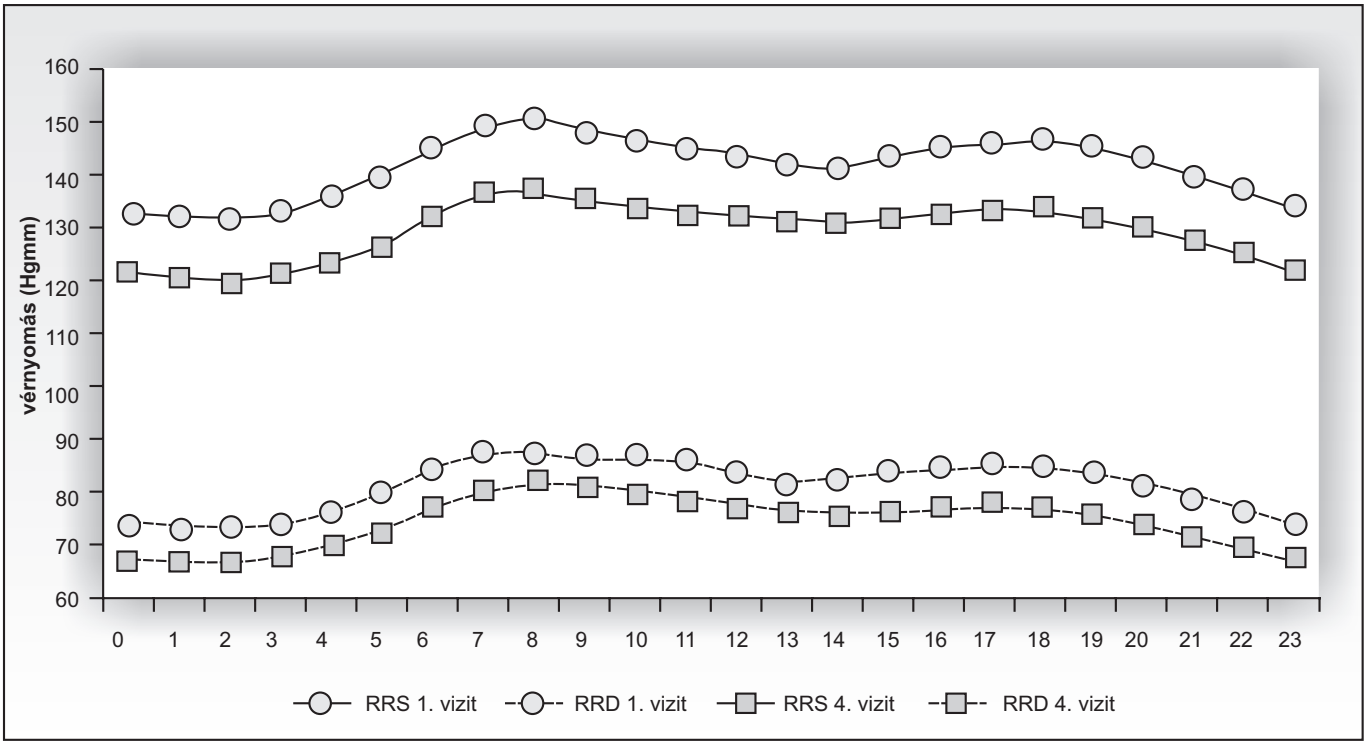
* $p<0,05$



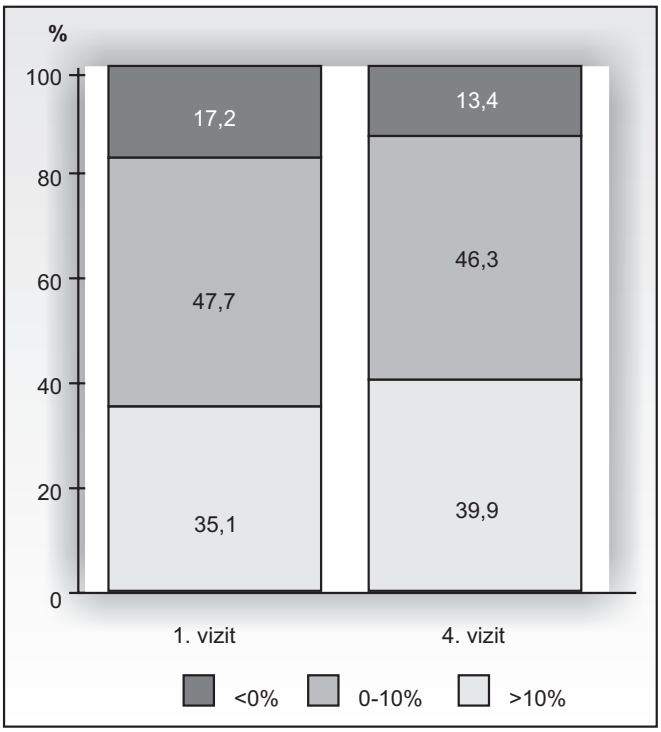
1. ábra. **A célvérnyomást elérők aránya (ABPM mérés alapján) (n=361)**

szerinti rizikócsoportok (A, B, C) arányai, továbbá a hypertonia fennállására, és előzetes kezelésére vonatkozó paraméterei nem különböztek szignifikánsan a teljes betegpopulációt (n = 583) jellemző értékektől (6).

A *2. táblázatban* mutatjuk be az 1. és 4. viziten végzett ABPM-vizsgálatok fő eredményeit, a 24 órás, a nappali és éjszakai átlagos systolés és diastolés vérnyomásértékeket, az átlagos arteriás nyomás (MAP), a pulzusnyomás (PNY), valamint a pulzusszám alakulását. Minden vérnyomásparaméter szignifikáns ($p < 0,05$) mértékű csökkenését találtuk, miközben a pulzusszám a kezelés mellett változatlan maradt. Meghatároztuk, hogy az ABPM alapján milyen arányban csökken-



2. ábra. **ABPM órai vérnyomás-átlagértékek alakulása az első és az utolsó viziten (n=361)**

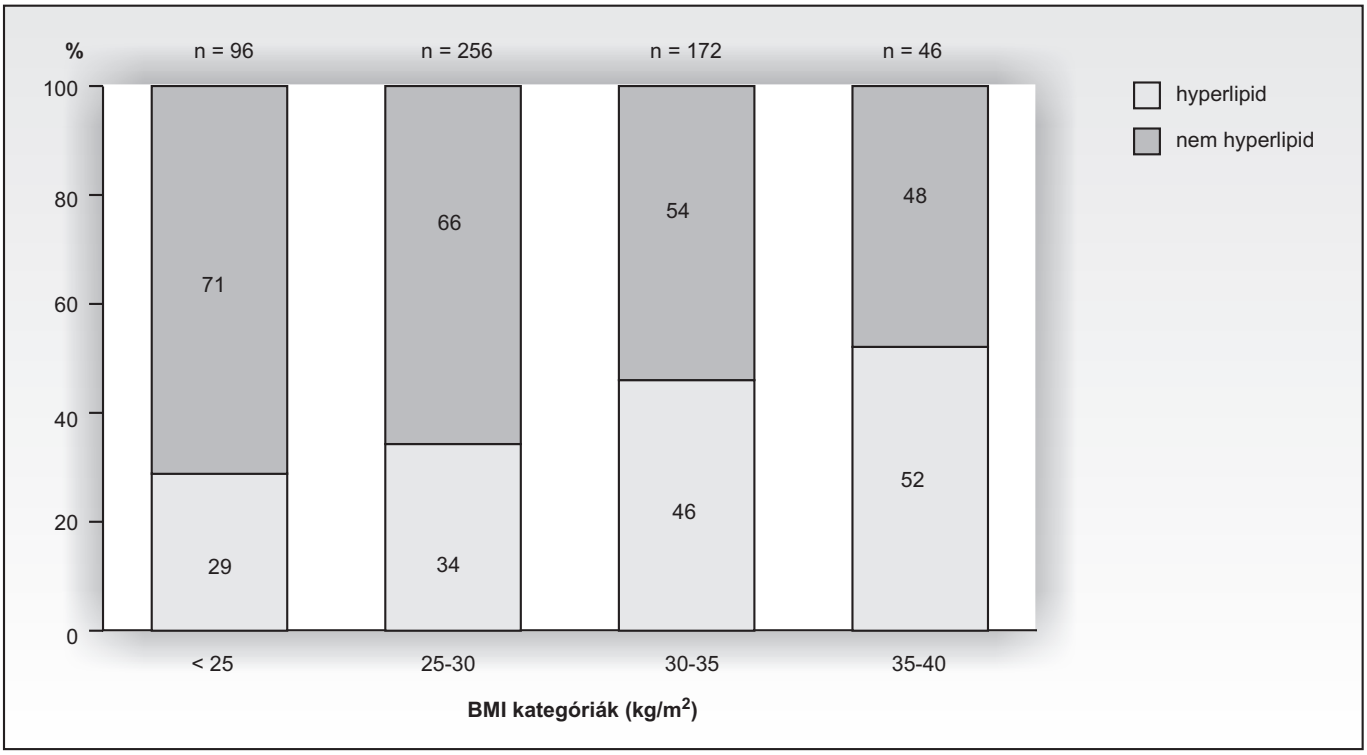


3. ábra. **A diurnalis index (DI) szerinti jellegzetes csoportokban előforduló esetek változása a kezelés során (n=361)**

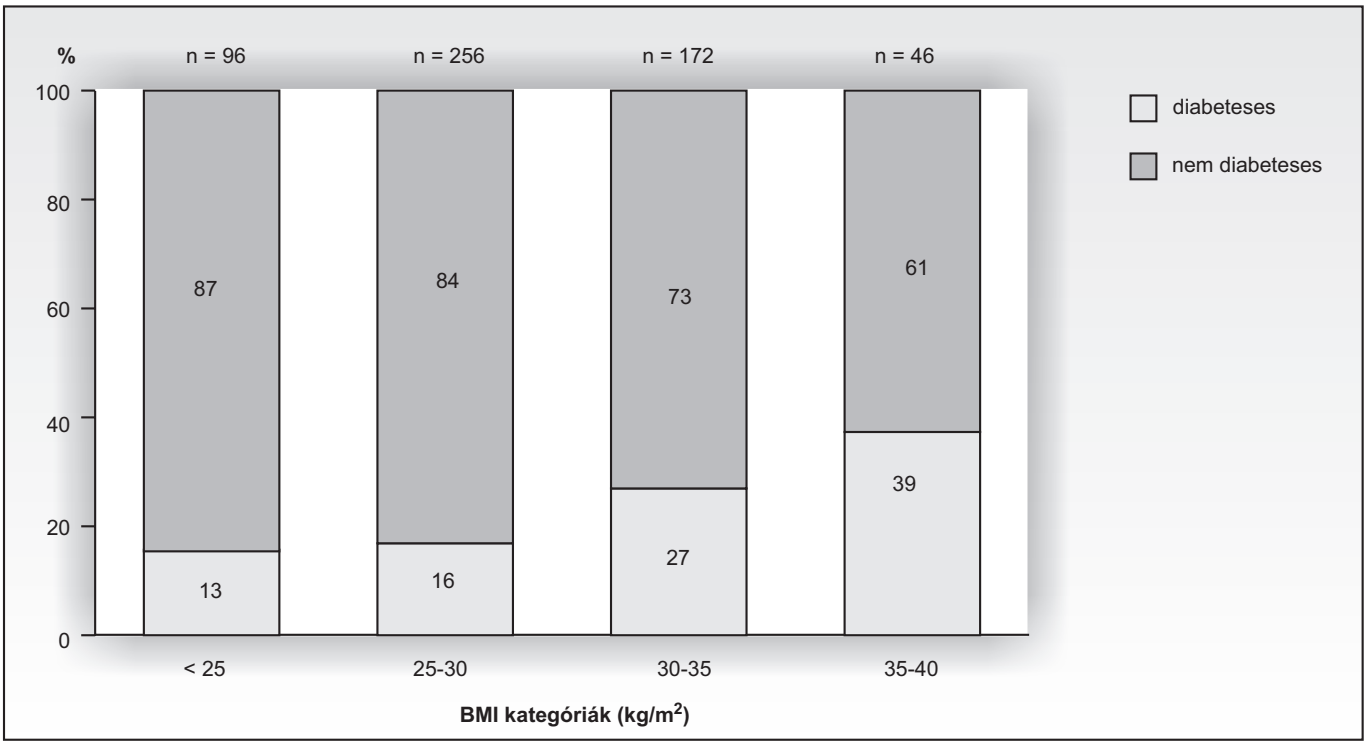
tek az átlagos 24 órás, a nappali és az éjszakai átlagértékek a bevonási kritériumokban meghatározott átlagértékek alá, azaz milyen arányban normalizálódott betegeink vérnyomása. Megállapítottuk, hogy a 12 hetes amlodipin alapú kezeléssel lényegében megkétszereződött a célvérnyomást elérők aránya, és ha azt a nappali átlagos vérnyomásérték 140/90 Hgmm-es átlagérték alá való csökkenése alapján határoztuk meg, akkor 72%-os normalizálódási arányt tudtunk igazolni *(1. ábra).* Ábrázoltuk a vérnyomás óránkénti átlagértékeit *(2. ábra)*, melyből kitűnik, hogy az amlodipinkezelés hatására az óraátlagok csökkentek, ugyanakkor a vérnyomás fiziológiás diurnalis ingadozása nem változott, a kezelés előtti görbéhez képest a 12 hetes amlodipin alapú kezelés után regisztrált értékek minden időpontban alacsonyabbak, a két görbe párhuzamos. A napi vérnyomás ingadozást jellemző paraméter az ún. diurnalis index (DI), mely a nappali vérnyomásértékekhez képest százalékos értékben fejezi ki az éjszakai vérnyomáscsökkenést. Normálisan az éjszakai vérnyomáscsökkenés 10–20 % közötti, „non-dipper" állapotot jelez, ha a DI <10%, „extrém dipper" az, akinél az éjszakai vérnyomáscsökkenés kifejezett, azaz a DI >20 % (13).

Mint azt a *3. ábra* mutatja, a 12 hetes amlodipinkezelés hatására nem szignifikáns mértékben, de a tendenciákat tekintve kedvezően változott a betegek DI-je, vagyis emelkedett a normális DI-t mutatók aránya, míg azok százalékos aránya, akiknél a DI beszűkült, vagy negatív volt – vagyis az éjszakai átlagos vérnyomásértékeik még magasabbak a nappaliaknál – csökkent.

A betegek BMI kategóriák szerinti megoszlását az *1. táblázatban* tüntettük fel, mely alapján megállapítható, hogy a tel-

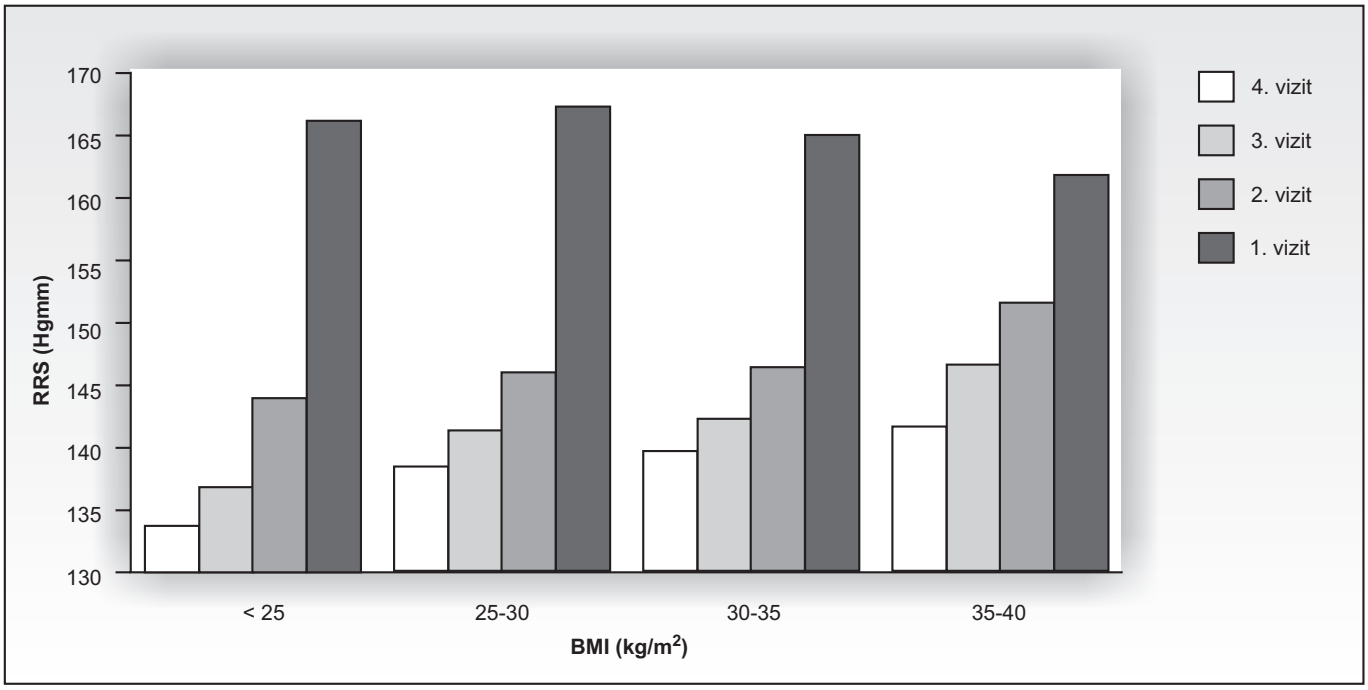


4. ábra. **A hyperlipidaemia előfordulásának aránya BMI csoportok szerint (n=583)**

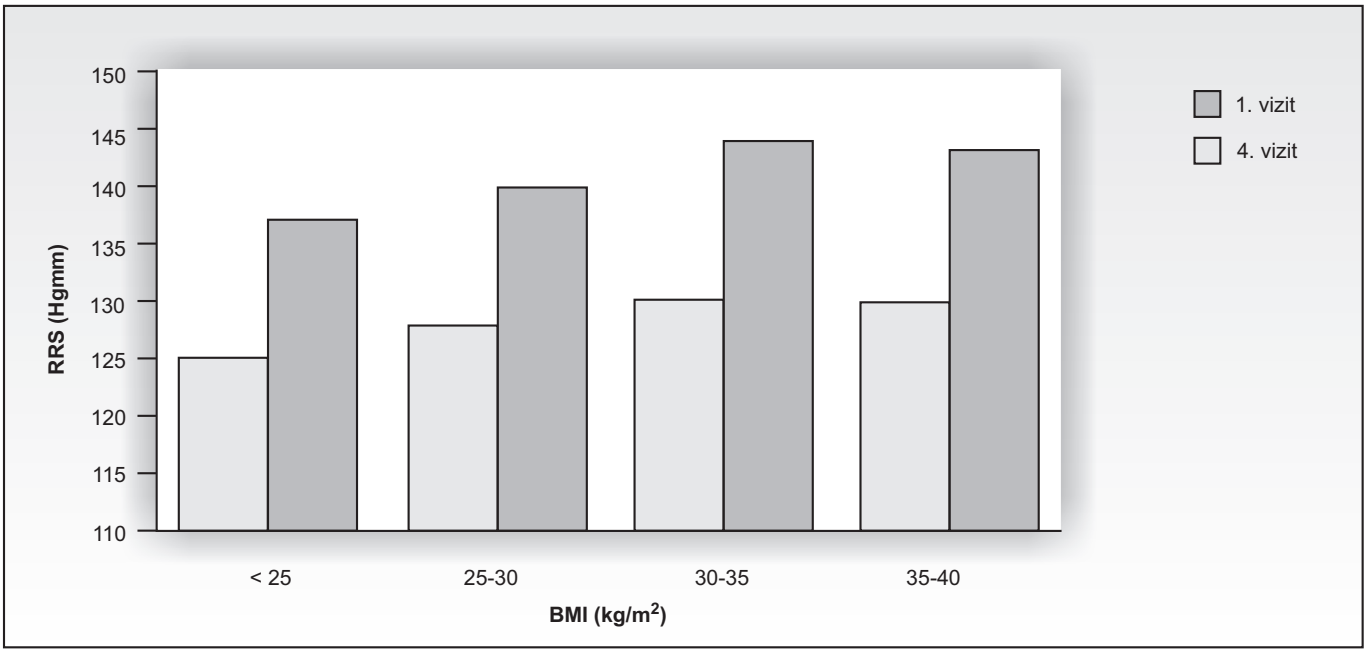


5. ábra. **A diabetes mellitus előfordulásának aránya BMI szerint (n=583)**

jes betegszámra vonatkoztatva 83%-ban, az ABPM-en átesettek között pedig 85%-ban voltak betegeink túlsúlyosak vagy elhízottak. A BMI emelkedésével gyakoribbá válik a dyslipidaemiák, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása, amit *a 4. és 5. ábra* demonstrál. Az elhízás II. fokozatának megfelelő 35–40 kg/m^2 BMI kategóriában a dyslipidaemia 52%-ban, a cukorbetegség 39%-ban fordult elő. A vérnyomáscsökkenés azonban minden BMI kategóriában szignifi-



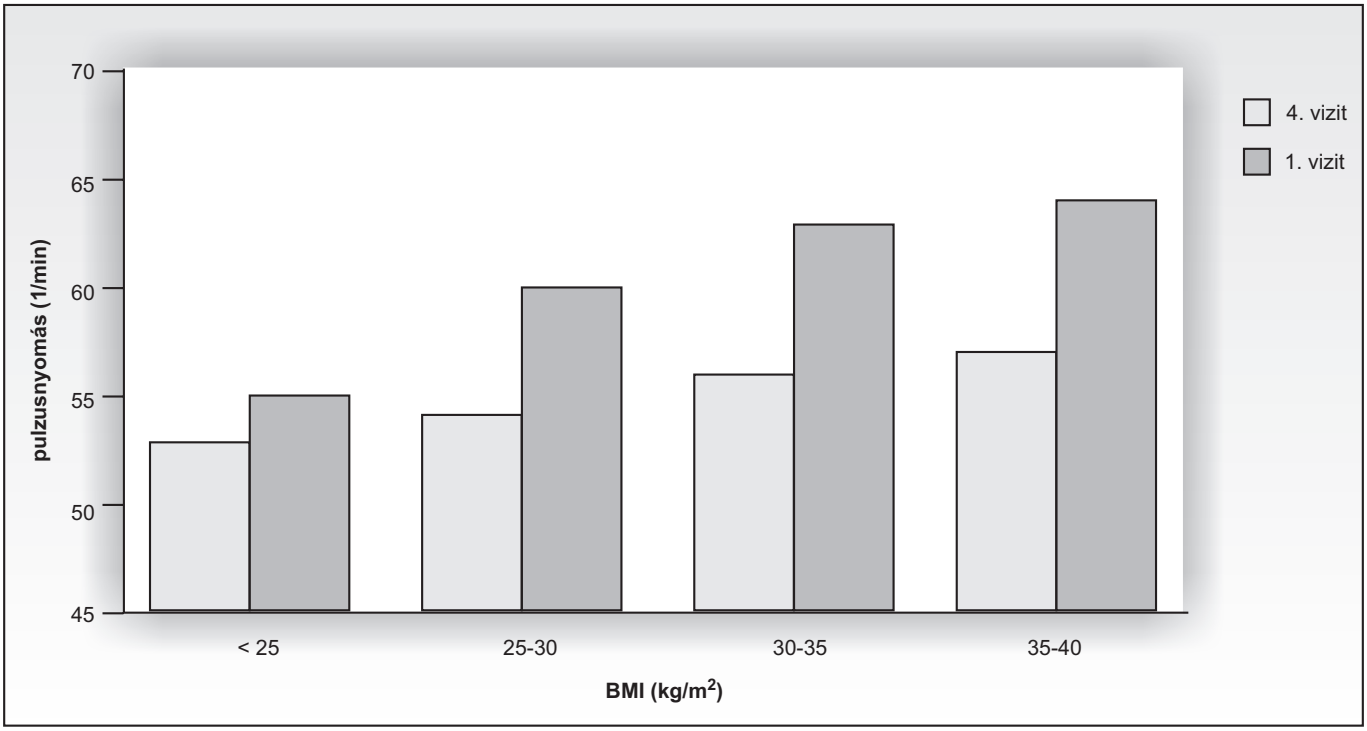
6. ábra. **Eseti systolés vérnyomásértékek BMI-csoportok szerint változása vizitenként (n=583)**



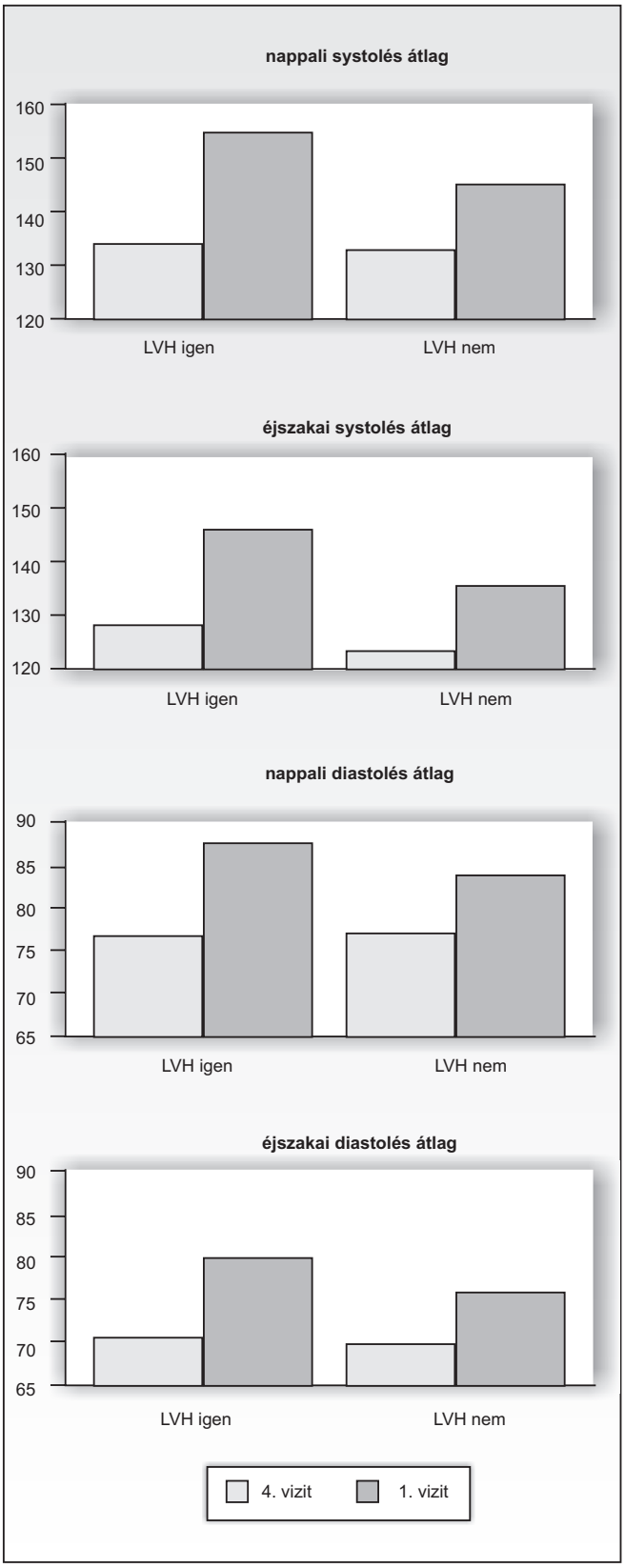
7. ábra. **24 órás systoles ABPM átlagértékek BMI szerint (n=361)**

káns mértékű volt, akár rendelői mérések *(6. ábra),* akár az ABPM-eredmények alapján *(7. és 8. ábra).*

Mind az obesitas, mind a hypertonia gyakran vezet balkamra-hypertrophia, illetve cardiomyopathia kialakulásához (14-17). Az EKG-kritériumok alapján véleményezett LVH jelenléte vagy hiánya függvényében ábrázoltuk a nappali és éjszakai systolés és diastolés átlagos ABPM-értékeket *(9. ábra),* és megállapítottuk, hogy LVH jelenléte esetén az 1. viziten regisztrált vérnyomásértékek magasabbak voltak ($p < 0{,}001$), de a 12 hetes amlodipin alapú kezelés végére az elért vérnyomások között már nem volt szignifikáns különbség (a 4. vizit éjszakai systolés értékek közötti különbséget jelző $p = 0{,}06$). A



8. ábra. **24 órás ABPM pulzusnyomás-értékek BMI szerint (n=361)**



9. ábra. **LVH jelenlétének hatása a nappali és éjszakai ABPM értékek alakulására (Hgmm) (n=69)**

3. táblázat. **A diurnalis index (DI) alakulása LVH jelenlétének függvényében (n=69)**

LVH igen	1. vizit	5,76±9,4
	4. vizit	6,97±9,84
LVH nem	1. vizit	7,4±7,42
	4. vizit	8,06±7,72

DI alakulásában is a fiziológiás, „dipper” állapotot közelítő változások következtek be, mind az LVH-ra utaló EKG-kritériumokkal rendelkezők, mind az azokkal nem rendelkező betegek esetében *(3. táblázat).* Az LVH jelenléte esetében a DI beszűkülése kifejezettebb, mint LVH jeleinek fennállása hiányában, ugyanakkor az amlodipinkezelés a DI alakulására ebben a betegcsoportban is kedvező hatással volt.

A *4. táblázatban* a metabolikus állapotot jellemző egyes laboratóriumi paraméterek alakulását mutatjuk be. Kitűnik, hogy a szérumelektrolitek (Na, K), a vesefunkciót jellemző kreatininérték, valamint a májfunkciót jellemző, SGOT, SGPT, AP és bilirubinértékek átlagai a normális tartományon belüliek, ugyanakkor – a túlsúly, az elhízás, a dyslipidaemia és a cukorbetegség jelentős arányú előfordulásának megfelelően – a szérum glükóz-, koleszterin- és trigliceridértékei meghaladják a normálisnak tekintett tartomány felső határait. A 12 hetes amlodipintanulmány során a vizsgált paraméterek azonban nem változtak szignifikáns mértékben, a tendenciákat tekintve – mind a normális, mind a ferde eloszlású paraméterek vonatkozásában – inkább kedvező változások voltak regisztrálhatók.

MEGBESZÉLÉS A napi egyszeri adagolású gyógyszereket szokás szerint leggyakrabban reggel alkalmazzák. Az antihypertensivumok esetében ez az időszak éppen az előző dózis „maradék hatása” periódusára esik, vagyis éppen a reggeli vérnyomás emelkedés, illetve a cardiovascularis események felléptének gyakoribbá válása idejére. Napi egyszeri adagolásban alkalmazott nitrendipin és amlodipin hatását a rendelői vérnyomás- és ABPM-értékekre, valamint a pulzusszám alakulására egy random keresztezett tanulmány keretében japán szerzők vizsgálták (18). Francia szerzők az amlodipin sympathicus idegrendszerre és baroreflex szenzitivitásra kifejtett közvetlen hatását placebóval összehasonlítva tanulmányozták (19). Mindkét közlemény szerzőinek megállapításai szerint az amlodipinkezelés a megfelelő 24 órás vérnyomáskontrollt a sympathicus idegrendszer reflexes aktivációjának elmaradása mellett eredményezi. A sympathicus aktivációval járó vérnyomás- és pulzusszám emelkedés elmaradása – különösen a reggeli órákban – a cardiovascularis események felléptének halmozódását is ellensúlyozhatja. Ezt látszik alátámasztani a placebokontrollált PREVENT vizsgálat is (20), ami azt mutatta, hogy az amlodipincsoportban az a. carotis intima–media vastagság arány változása alapján az atherosclerosis mértéke szignifikáns mértékben csökkent. Szignifikánsan kevesebb hospitalizáció vált szükségessé nem fatalis szívelégtelenség, instabil angina és revascularisatio miatt is, miközben azonban

4. táblázat. **Jellemző laboratóriumi értékek az első és utolsó viziten**

Paraméter	Vizit	N	Átlag	Szórás	Medián	1. kvartilis	3. kvartilis	Szign.
Se-Na^+	1.	581	141,1	3,07	141	139	143	NS
	4.	540	141,1	2,79	141	139	143	
Se-K^+	1.	581	4,45	1,77	4,4	4,1	4,6	NS
	4.	540	4,44	1,63	4,3	4,1	4,6	
Se-kreatinin	1.	582	89,5	24,9	87	76	98	NS
	4.	539	87,4	25,7	84	74	95	
Se-glükóz	1.	581	6,32	2,29	5,6	5,1	6,4	NS
	4.	540	6,18	2,10	5,6	5,1	6,4	
Se-koleszterol	1.	581	5,77	1,10	5,69	5,00	6,40	NS
	4.	534	5,68	1,15	5,59	4,9	6,30	
Se-triglicerid	1.	579	1,98	1,29	1,62	1,20	2,30	NS
	4.	539	1,91	1,32	1,60	1,15	2,23	
SGOT	1.	581	25,86	15,04	22	17	29	NS
	4.	540	24,65	11,02	22	18	28	
SGPT	1.	582	29,92	19,58	24	18	36	NS
	4.	540	27,70	16,74	23	17	32	
AP	1.	577	179,8	60,8	177	138	214	NS
	4.	539	184,1	65,2	178	141	216	
Se-bilirubin	1.	495	13,65	5,82	13	9	17	NS
	4.	464	13,31	7,66	12	9	17	

az össz-halálozásban és a major cardiovasculáris események (myocardialis infarctus + stroke) felléptében, valamint a coronariák angiographiás laesióinak csökkenése vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség igazolható a placebóhoz képest.

Tanulmányunk – a rendelői vérnyomásmérések eredményeivel egyezően (6) – a betegek 61,92%-ában (583-ból 361 esetben) elvégzett ABPM-vizsgálata alapján messzemenőkig megerősíti az amlodipin egyenletes, 24 órára kiterjedő hatékony vérnyomáscsökkentő hatását, miközben a pulzusszám változatlan maradt. A 24 órás hatástartam fennállását támasztja alá a kezelés előtti és utáni görbék párhuzamos lefutása, a fiziológiás vérnyomásingadozás megmaradása, illetve a DI kedvező tendenciákat jelző változása.

Prospektív tanulmányok bizonyították, hogy az ambuláns vérnyomás-monitorozás során meghatározott 24 órás átlagos vérnyomás szorosabb korrelációban áll a célszervkárosodások, pl. a balkamra-hypertrophia (LVH) jelenlétével, mint a rendelői vérnyomásértékek (21, 22). A 12 hetes tanulmányunknak nem volt célja, hogy az amlodipinkezelés hatását vizsgáljuk a LVH regressziójára, erre a rövid kezelési periódus miatt nem is számíthattunk, továbbá az EKG amplitúdókritériumok alkalmazása sem lenne megfelelő vizsgálómódszer ennek lemérésére. Hazai szerzők összefoglaló közleményéből is ismert az LVH kedvezőtlen prognosztikai hatása, illetve az antihypertensiv gyógyszerek – ezen belül is az amlodipin – LVH regressziót eredményező hatása (23). Vizsgálatunkból viszont az egyértelműen kiderült, hogy azon betegek körében, akik az LVH EKG-kritériumaival rendelkeztek, magasabb volt mind a nappali, mind az éjszakai átlagos systolés és diastolés ABPM-értékük az 1. viziten, mint azoké, akik LVH EKG-jeleit nem mutatták ($p < 0{,}001$). Az amlodipin kezelés eredményeképpen a 4. vizitre azonban mindkét betegcsoportban hasonló szintre csökkentek a vérnyomásértékek (az éjszakai systolés átlagértékre vonatkozóan $p = 0{,}06$ N.S., a többi paraméterre vonatkozó p-értékek ennél nagyobbak, azaz a különbségek nem szignifikánsak). Tendenciaszerűen, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben javultak a DI-értékek is, ami feltehetőleg – bár ezt közvetlenül nem vizsgáltuk – az éjszakai nyomásterhelés egyidejű csökkenésének is köszönhető volt *(9. ábra és 3. táblázat).*

Az obesitas az új évezred küszöbére világméretű egészségügyi problémává vált, a felmérések azt mutatják, hogy az elhízás prevalenciája a világon mindenütt növekszik (24). Becslések szerint az USA-ban évi 300 000 haláleset hozható az obesitassal összefüggésbe (25). Jelenleg az Egyesült Államokban a túlsúlyos és elhízott felnőttek számát 97 millióra becsülik, ez a felnőtt lakosság 54,9%-a, ami 1980-hoz viszonyítva 30%-os emelkedést jelent. Az USA egészségügyi kiadásainak több mint 5%-át az obesitassal összefüggésbe hozható

költségekre költi el (7, 24, 26). Magyarországról reprezentatív lakossági minta alapján állnak rendelkezésre adatok, melyek szerint BMI >25 kg/m^2 a férfiak 58%-a, a nők 61,7%-a esetében fordult elő, és a súlyosan elhízottak aránya férfiak között 9%, nők körében pedig 15% volt (27, 28). Az obesitas a 2-es típusú diabetes mellitus, az inzulinrezisztencia, a hypertonia, a dyslipidaemia, az alvási apnoe és az epehólyag megbetegedések kialakulásának relatív kockázatát több mint háromszorosára emeli, a koszorúér-betegségek, az osteoarthritis, a köszvény felléptének relatív kockázatát 2–3-szorosára (7, 24, 26). Az általunk vizsgált betegek 83%-a túlsúlyos vagy elhízott volt, ami szintén kiemeli az elhízás kóroki szerepét a hypertonia kialakulásában és fenntartásában. Az elhízással növekszik azon betegek aránya is, akik 2-es típusú diabetes mellitusban és/vagy dyslipidaemiában szenvednek, azaz akiknél a metabolikus szindróma fennállása véleményezhető (29). Az ilyen betegek – és mint tanulmányunk adatai is alátámasztják a hazai hypertoniás populáció nagy része – számára feltétlenül szükséges az életmód-változtatásra irányuló nem farmakológiai kezelési módszerek alkalmazása is. Mivel ezen betegek egyértelműen a magasabb cardiovascularis rizikójú csoportba tartoznak, ha a nem farmakológiai módszerekkel nem érhető el a vérnyomás kellő mértékű csökkenése, illetve normalizálódása, akkor olyan antihypertensivum alkalmazása javasolandó, mely anyagcsere-neutrális, azaz nem rontja a már amúgy is kóros szénhidrát- és lipidháztartást. Ilyen szerek – a szintén „elsővonalbeli" ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-(AT_1) blokkolók (ARB) mellett – a Ca-csatorna-blokkolók. Az elhízott hypertoniás betegek testsúlycsökkentéssel, gyógyszeres kezeléssel (amlodipin vagy enalapril), illetve testsúlycsökkentéssel + gyógyszeres kezeléssel (amlodipin vagy enalapril) elért vérnyomásváltozásait, valamint az ezen kezelési csoportokban kimutatható plazma inzulin-, leptin- és norepinephrin- (NE) szint változásait tanulmányozták japán és amerikai szerzők 2-szer 6 hónapos prospektív vizsgálatban (30). Többek között azt találták, hogy azokban a betegekben, akiknél a súlycsökkentő program legalább 10%-os testsúlycsökkenést eredményezett, a 140/90 Hgmm alatti célvérnyomás eléréséhez alacsonyabb gyógyszerdózisokra volt szükség, mint azoknál, akiknél ezt a súlycsökkenést nem sikerült elérni. A legnagyobb mértékű és legkorábban kialakuló plazma NE-, inzulin- és leptinszint-csökkenést a kombinált gyógyszeres kezelés + testsúlycsökkentő programban elérők között észlelték, mely egyaránt megnyilvánult az amlodipint és enalaprilt szedők körében, bár az utóbbiak között valamivel hamarabb, de a gyógyszerek bármelyike mellett is csak akkor, ha a súlyuk is legalább 10%-kal csökkent. Tanulmányunk során mind a normál súlyúakban, mind a túlsúlyos vagy elhízott betegeink körében szignifikáns mértékű vérnyomáscsökkenés következett be, azt mind az eseti vérnyomásértékek, mind az ABPM-eredmények alátámasztják *(6–8. ábra)*. Vizsgálatunkban a kezelésre vonatkozó előírás – ha az amlodipinkezeléssel nem biztosítható megfelelő vérnyomáskontroll, akkor kombinációban elsőként ACE-gátló, azon belül enalapril vagy lisinopril alkalmazása ajánlott – a jelenleg legszélesebb körben alkalmazott, anyagcsere-neutrális, additív hatású készítmények kombinálását javasolta. Az összes beteg közel 81%-a részesült kombinációs kezelésben, közülük 42% kapott enalaprilt, 24% lisinoprilt (6).

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy az amlodipin egyenletes, 24 órára kiterjedő szignifikáns vérnyomáscsökkenést eredményez, amit a kiemelkedően nagy számban elvégzett ABPM-vizsgálataink bizonyítottak. Túlsúlyos vagy elhízott, cukorbetegségben és/vagy dyslipidaemiában is szenvedő betegek kezelése ugyanolyan jó effektivitással folytatható amlodipinnel, mint azok körében, akiknél ezen társbetegségek nem állnak fenn. Az amlodipin kombinálása ACE-gátlóval (pl. enalaprillal) kifejezetten ajánlott ilyen esetekben, nemcsak a két szer additív antihypertensiv hatása miatt, hanem azért is mert a cukorbetegséggel és dyslipidaemiával járó metabolikus eltérések kóroki tényezőként járulnak az elhízott hypertoniás betegek fokozott cardiovasculáris rizikójához és mindkét szer bizonyítottan kedvező anyagcserehatásokkal (NE-, inzulin- és leptinszint-csökkenés) rendelkezik ebben a betegpopulációban.

IRODALOM

1. A hipertónia-betegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. Kardiológiai Útmutató 2002. március. 175-231.
2. Packer M, O'Connor C, Ghali JK, et al a Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group részéről: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med, 1996. 335. 1107-1114.
3. Cohn JN, Ziesche S., Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation, 1997, 96. 856-863.
4. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology, Remme WJ and Swedberg K. (Co-Chairmen): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22:1527-1560.
5. Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs 1995; 50 (3):560-586.
6. Kovács P, Juhász A, Farsang Cs, Préda I, De Châtel R, Keltai M, Karányi Zs. Amlodipin (Normodipine) antihypertensiv és antianginás hatásának vizsgálata. Hypertonia és Nephrologia 2003; 7 (1):44–54.
7. National Heart Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. Obes Res, 1998. 6. (suppl. 2) S51-S290.
8. The Practical Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.pdf*
9. Zámolyi K. Hypertonia és ischaemiás szívbetegség. A hypertonia kézikönyve. Szerk.: Farsang, Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2000. VIII.5. 460-469.
10. Rautaharju PM, Zhou SH., Park LP. Improved ECG models for left ventricular mass adjusted for body size, with specific algorithms for normal conduction, bundle branch block, and old myocardial infarction. J Electrocardiol 1996; 29 (Suppl): 261-269.
11. Ashley EA, Raxwall VK, Froelicher VF. The prevalence and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities. Curr Probl Cardiol, 2000. 25. 1-72.

12. Okin PM., Jern S, Devereux RB, et al Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: The losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. Hypertension, 2000; 35:13-18.
13. Alföldi S, Barna I. Ambuláns vérnyomás-monitorozás. A hypertonia kézikönyve. Szerk.: Farsang, Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest. 2000. III.2. 171-193.
14. Jung, RT. Obesity as a disease. Br Med Bull 1997; 53(2): 307-321.
15. Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease. Metabolism 1995; 44(9): Suppl. 3, 1-3.
16. Eckel RH. Obesity and heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 1997; 96:3248-3250.
17. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. Am J Hypertens 2000; 13:1308-1314.
18. Ishimitsu T, Minami J, Kawano Y, et al. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1999; 26:500-504.
19. Siché JP, Baguet JP, Fagret D, et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2001; 14:424-428.
20. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation, 2000; 102:1503-1510.
21. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. J Hypertens 1990; 8. (Suppl. 7):S1-S13.
22. Mancia, G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al for the SAMPLE Study Group: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997; 95:1464-1470.
23. Dekov E, Ofner P, Tonelli M: Az amlodipin hatása a balkamra-hypertrophiára. Cardioscan 1998; 98/1C Suppl. 7-12.
24. Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. 1998. Handbooks in Healthcare Co., Newtown, Pennsylvania USA.
25. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual Deaths Attributable to Obesity in the United States. JAMA 1999; 282:1530-38.
26. Khaodhiar L, McCowen K, Blackburn GL. Obesity and Its Comorbid Conditions. Clin Cornerstone, 1999; 2(3):17-31. *www.medscape.com/ExcerptaMed/ClinCornerstne/1999/v02.n03/clc0203.03.khao/clc0203.03khao-01.html*
27. Pados G. Elhízás – Fogyókúra. Medintel, 1995.
28. Pados G. Hypertonia és obesitas. A hypertonia kézikönyve. Szerk.: Farsang Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest. 2000. VIII.3. 439-444.
29. Jermendy Gy. Metabolicus (X) syndroma. A hypertonia kézikönyve. Szerk.: Farsang, Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest. 2000. VIII.4. 445-459.
30. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuc ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. Am J Hypertens 2001; 14:530-538.

Bioelektromos impedancia elemzés (BIA) lehetőségei a vesebetegek (alul)tápláltságának felmérésében

Bioelectric impedance analysis (BIA) in the evaluation of (mal)nutritional status of patients with renal diseases

Lőcsey Lajos, Borbás Béla, Szlanka Beatrix, Ménes István
EuroCare 10. Dialízis Központ, Kenézy Gyula Kórház I. Belosztály, Debrecen

Levelezési cím:
Lőcsey Lajos
EuroCare 10. Dialízis Központ
4043 Debrecen, Bartók Béla út 2-26.

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők áttekintik a járó- és fekvőbeteg tápláltsági állapotát meghatározó neminvazív, portabilis bioelektromos impedancia elemzésen alapuló vizsgálati lehetőségeit. Hangsúlyozzák a portabilis mono- és multifrekvenciás készülékek egyszerűségét, alkalmazhatóságát a vesebetegek optimális száraz testsúlyának meghatározásában. Kiemelik a multifrekvenciás INBODY 3 készülék előnyeit, mely az intra- és extracellularis folyadék terek meghatározása mellett az elhízási és alultápláltsági indexet, a folyadékterek megoszlását, a test sejttömegét (BCM) is méri a testsúly, a sejten belüli és kívüli víz és zsírterek mellett. A különböző frekvenciákon méri a karok, a törzs és lábak biorezisztencia-értékeit a BMI és az optimális táplálkozási kalóriabevitel mellett.

Kulcsszavak: **bioelektromos impedancia analízis, tápláltsági állapot, veseelégtelenség**

SUMMARY The authors described possibility of bioelectric impedance analysis investigations for ambulatory and bed-side patients nutritional status. The emphasized simplicity of portable mono-, and multifrequency machine, applicable for optimale dry body weight of kidney patients. The accentuate the advantage of multifrequency machine (INBODY 3) which measure total body weight , the intra-, and extracellular fluid space, obesity and malnutrion index, division of fluid compartments, body cell mass (BCM), beside intra-, and extracellular fluid volume, fat mass and lean body weight. The INBODY 3 machine measure on different frequency the bioresistance of arms, legs and trunks beside BMI and optimale nourishment calory intake.

Key-words: **bioelectric impedance analysis, nutritional status, renal insufficiency**

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):118–122.

BEVEZETÉS A veseelégtelenség során a beteg rehabilitálhatóságát lényegesen befolyásolja és meghatározza tápláltsági állapota. A több éves, évtizedes betegség ideje alatt a beteg diétája számos tényező mellett az aktuális vesefunkció mértékétől, cardialis állapotától függ leginkább. A veseelégtelenség során alkalmazható vesepótló kezelések idején a túlélést is meghatározó tényezők : a különböző rizikófaktorok megjelenése és gyarapodása, az ezek okozta szövődmények csökkentése, valamint a beteg tápláltsági állapotát befolyásoló aktuális diéta alkalmazása és annak szigorú betartása. A magas vérnyomás, a hyper- és dyslipidaemia, a szérumionokban és -fehérjékben történt kedvezőtlen változás a hypalbuminaemia létrejötte is kedvezőtlen hatású a beteg testsúlyának alakulásában. Mind a testsúlygyarapodás, az elhízás, mind a lényegi testsúlycsökkenés, a malnutratio kialakulása magyarázható a károsodott anyagcsere változásával, újabb rizikófaktorok megjelenésével (1-3, 14, 15). A cukoranyagcsere károsodásával, a diabetes mellitus kialakulásával, hyperhomocysteinaemia, hyperfibrinogenaemia megjelenésével nemcsak a cerebro- és cardiovascularis, perifériás érszövődmények száma gyarapodik, hanem lényegesen változik a betegek tápláltsági állapota és felgyorsulhat az érelmeszesedés és az infec-

tiók száma is növekszik. A malnutritiós eltéréseket, az alultápláltságot egyes kutatók 23–75%-ra teszik a vesepótló kezelések során, az évekig tartó dialízisprogramban (7-9). Nephrosis-szindrómában (főleg vizenyő), illetve a sikeres veseátültetést követően inkább a testsúly lényegi gyarapodása (zsírtömeg), az elhízás okoz számos problémát, szövődményt, mely mind a graft, mind a beteg túlélési esélyeit megszabhatja, kedvezőtlen irányba befolyásolhatja. Ezért is történnek törekvések olyan technikai eszközök, metodikák kidolgozására és gyakorlati alkalmazására, melyek segítségével a cardiovascularis szövődmények megelőzhetőek, illetve csökkenthetők (3-7). Ezekkel a neminvazív módszerekkel akár a betegágy mellett tápláltsági állapotot lehet meghatározni, az optimálisnak vélt testsúlyt, felesleges zsír- és víztömeget ki lehet számítani és útmutatót, tanácsot adni a megfelelő tápláltsági állapot eléréséhez. Ma ismét reneszánszát éri a különböző bioelektromos impedanciaelemzésen alapuló eljárások, műszerek alkalmazása, elterjedése a vesepótló kezelésben részesülők terápiájában. Jelen közleményünkben az általunk is használt neminvazív, portabilis, járóbeteg és a betegágy mellett is végezhető bioelektromos impedancia elemzés lehetőségeit hasonlítjuk össze a DEXA típusú gépek kivételével.

A BIOELEKTROMOS IMPEDANCIA ELEMZÉSHEZ HASZNÁLT KÉSZÜLÉKEK VIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEI Az OMRON BF 302 (Hollandia) típusú készülékkel – a műszer mindkét kéz kijelölt helyen történő egyidejű megszorításával – a beteg testmagasságának, nemének és korának ismeretében a test teljes zsírtömege (kg- és %-ban) mérhető. A dialízisprogramban kezelt férfiak zsírtömege átlag 20,96± 4,51% – a volt a teljes testsúlynak, míg a nõké 28,59±8,73%-nak bizonyult ! Ülõ és álló beteg vizsgálatára alkalmas eszköz.

1. táblázat. **BIODYNAMICS 310 (USA): 50 Hz, monofrekvencia, fekvő beteg, 4 elektróda**

Vizsgálathoz kell: a beteg testmagassága, súlya, kora, neme

Bioimpedancaanalízissel mérhető:		
Testzsír-térfogat	%	body fat (FM)
Tömeg	kg	
Target zsír volumen	%	
Testtömegindex	kg/m^2	BMI
Metabolikus ráta	cal	BMR
Target testsúly	kg	
Zsírmentes súly	kg – %	Lean weight – free fatty mass (FFM)
Teljestest-víz	kg – %	Total body water (TBW)
Biorezisztencia	ohm	R
Reactance	ohm	Xc
Phase angle		tangens Xc/H/R/H

A BIODYNAMICS 310 (USA) monofrekvenciás (50 kHz) készülékkel négy elektróda segítségével a fekvő betegen is mérhető bioelektromos impedancia a testtömegindex (BMI) mellett . A mért értékeket a készülék elemzi és regisztrálja, illetve ki is nyomtatja, mely külön dokumentumként mellékelhető pl. a beteg lázlapjához, a dialíziskezelőlaphoz is (10-12).

Ez a készülék a testmagasság, életkor és nem adatai mellett a beteg jelenlegi (nedves) testsúlyát is kéri és ebből számolja a teljes testsúly vízmennyiségét (Total Body Water – TBW – kg és %), valamint zsír tömegét és százalékát (Fat Body Weight – FBW – kg és %). Ezen adatok mellett a zsírmentes súlyt is (Lean Body Weight – LBW kg és %) megadja. Fontos mért paraméterek még a beteg biorezisztencia (R – ohm) és reactance-kapacitív ellenállás (Xc ohm) értéke *(1. táblázat).* A teljes test elektromos impedanciáját, melyet Z vektorral jellemezhetünk, a reactance (Xc – kapacitív ellenállás – ohm) és a biorezisztencia kombinációjából származik. Az Xc a reactance a szövetek és sejtek egymás felőli membránjának kapacitív ellenállása, míg a biorezisztencia (R) a test szöveti vezetőképessége. A phase angle a biorezisztencia és reactance hányadosainak szög tangense (egészségesekben 4,5 fok). A készülékben telepített, megadott komputertechnika segítségével kiszámítható, hogy az optimális testsúly (target), mely nem mindig egyezik a beteg kívánt száraz testsúlyával, milyen kalóriájú étkezést követően, mennyi nap, hét hónap alatt érhető el. Az ilyen készülékkel nyert adatok a Piccoli-féle konfidencia ellipsis megszerkesztésével és kiszámolásával összehasonlíthatók más beteg csoportokban mért adatokkal (8-13). Korábbi közleményeinkben dialízissel kezelt és vesetranszplantált betegek bioimpedancia vizsgálatát hasonló monofrekvenciás (50 kHz) készülékkel végeztük el (Lőcsey és mtsai 1999, 2000, 2001).

A multifrekvenciás bioelektromos impedancia készülékek több hasznos adatot is tudnak mérni, regisztrálni és elemezni (5-8, 20). Az INBODY 3 (BIOSPACE – Dél-Korea) álló beteg testsúlya mellett az életkor, testmagasság és nem ismeretében számos adatot mér, rögzít és kalkulál. A testsúly ismeretében méri a testfolyadék mennyiségét és százalékos megoszlását, külön az intra- és extracellularis térben levő folyadékot (ICV és ECV – kg, illetve %). Regisztrálja a segmentalis testfolyadék eloszlást, valamint jelzi a rejtett és látható vizenyő, oedema létét. A test zsírtömegét a testsúly százalékában adja meg, feltünteti a testzsír eloszlását, valamint megadja a derék és csípő zsíreloszlási hányadosát. Hasznos a testsúly, fehérje, valamint csont- és ásványianyag tartalmának és százalékának mérése. A zsírmentes súly (LBW) mellett minősíti az izomzat állapotát, a felkar körméretét (AMC), jobb vagy bal oldalisági egyensúlyt és a fittségi állapotot is megadja. Az optimális testsúly (target) javaslata mellett a zsír, illetve izomzat többlet vagy hiány mértékét is jelzi és megadja az obesitasi indexet százalékban. Fontos paraméter a vesebetegekben a működő testsejt-tömeg – Body Cell Mass (BCM) – értéke is, mely a testtömegindex (BMI) mellett az optimálisnak vélt testsúly fenntartásához szükséges napi energiabevitellel (kcal) együtt hasznos támpont a beteg optimális tápláltságának eléréséhez.

Végezetül a különböző frekvenciáknál (5, 50, 250 és 500 kHz) mért biorezisztencia értékeket tünteti fel. Ennek megfelelően a jobb kar, bal kar – törzs, jobb láb és bal láb biorezisztencia-értékeit méri, elemzi és regisztrálja ohmban. Az INBODY multifrekvenciás bielektromos impedancia elvén mérő készülék lehetőségeit a *2. táblázatban* foglaltuk össze. Az INBODY 3 készülék hátránya, hogy csak álló személy bioelektromos impedancia vizsgálatát végzi, míg a BIODYNAMICS 310 fekvő beteg vizsgálatára is alkalmas. A többi multifrekvenciás készülékkel szemben az INBODY 3 előnye, hogy hordozható, számos paramétert mér és számol, emellett portabilis, így nem a beteget kell szállítani a telepített, beépített készülékekkel szemben, mint pl. a DEXA típusú műszerek eseteiben, hanem a gép vihető a betegágy mellé, járóbeteg-szakrendelésre stb.

2. táblázat. **Multifrekvenciás bioelektromos impedancia elemzés. INBODY 3,0 BIOSPACE (Dél-Korea): 5 , 50 , 250 , 500 kHz, álló beteg, négy elektroda**

Vizsgálathoz kell: a beteg testmagassága, kora, neme

A gép méri, kalkulál, regisztrál:

Teljes össztestsúly (kg)

Testfolyadék-mennyiség (TBW)
- Intracellularis (ICV)
- Extracellularis folyadék (ECVI
- Segmentalis testfolyadék-eloszlás
- Oedema (rejtett – látható 0,30–0,35)

Testzsírtömeg (kg) (FBW) testsúly százalékában (%)
- Testzsíreloszlás (WHR)
- Derék–csípő zsíreloszlási hányados

Test fehérje- és csont ásványianyag-tartalom (kg)

Zsírmentes súly (kg) – lean body weight (LBW)

Izomzatminősítés

Target – optimális testsúly
- Zsír-, illetve izomzattöbblet vagy -hiány (kg)
- Obesitasi index (%) vagy testsúlyhiány!

Fittségi állapot

Oldalisági egyensúly (jobb-bal oldal)

Testsejttömeg – body cellular mass (BCM)

Felső kari izom körméret (AMC) (cm)

Az optimálisnak vélt testsúly fenntartáshoz szükséges napi energia (kcal)

Testtömegindex – body mass index (BMI) (kg/m^2)

A különböző frekvenciáknál mért biorezisztenciaértékek
- Vezetőképesség (ohm): 5, 50, 250, 500 kHz mellett
- Jobb kar – bal kar – törzs, jobb láb – bal láb
-

A BIOELEKTROMOS IMPEDANCIA ELEMZÉSSEL VIZSGÁLT BETEGEK ADATAI Krónikus dialízisprogramban kezelt betegek vizsgálatai alapján a következő eredményeket nyertük dialíziskezelés előtt (n=111). A férfiak (n=46) életkoruk, 62,01±10,18 év, míg a nőké 66,15±9,36 év volt (n=65). A dialíziskezelések heti három alkalommal 4–4 órás irőtartamban történtek. A mosófolyadék átáramlása percenként 500 ml volt.A bikarbonát alapú (33–35 mmol/l) mosófolyadék nátriumtartalma 140, káliumszintje 2,0, kalcium-értéke 1,5 és magnéziumtartalma 0,65 mmol/l volt 6,5 mmol/l glükózkoncentráció mellett.A dialízis alatti vérátfolyás 250–300 ml volt percenként.Az optimális ultrafiltráció nagyságát, illetve az optimálisnak vélt beteg száraz testsúlyát a fent részletezett bioelektromos impedancia elemzéssel határoztuk meg.

A dialízisprogramban kezelt betegek hemodialízis előtti bioimpedancia analízissel mért értékeit a *3. táblázatban* szemléltetjük jelmagyarázattal *(4. táblázat)*.

A férfiak teljes testsúlyának intracellularis térfogata 34,16±2,29%, míg nőkben 29,75±3,27% volt. Az extracellularis térfogat 19,31±1,39 % vs 16,47±2,04%-nak adódott. A kettő hányadosa (ICV / ECV) 1,77±0,09 ill. 1,81±0,10 volt átlagban. A teljes víztér a férfiakban 53,50±3,49 %, míg nőkben 46,21±5,22 %-a a teljes testsúlynak. Oedemás, vizenyős betegekben lényegesen nagyobb értékek mérhetők. A zsírtalanított testsúly az összsúly 77,13±5,04%, illetve 66,86±7,61%-ának adódott. Számos beteg súlyfelesleggel bírt, melynek átlaga 6,92±5,25 kg, illetve 10,23±7,93 kg-nak adódott – mely a zsírtömeg, illetve extracellularis térfogat – víztér gyarapodását jelentette. Ennek megfelelően az obesitasi index a férfiakban 14,45±13,14%, míg nőkben 29,27±22,60%-nak bizonyult.

A BMI átlagban a férfiak esetében 25,53±3,84 kg/m^2, míg a nőkben 27,24±5,09 kg/m^2 volt. Alacsony, alultápláltságra utaló <20,00 kg/m^2 alatti értékeket férfiak 18,75%-ában és nõk 16,66%-ának vizsgálatakor tapasztaltunk. A test zsírtömege (FBW – Fat Body Weight) férfiakban 22,87±5,03%-a míg nõkben a teljes testsúly 33,12±7,66 %-a volt. A Body Cell Mass (BCM) a férfiakban 38,49±6,76, a nõkben 29,20±3,23 volt dialízis kezelés elõtt. A megfelelõ dialíziskezelésekre növekedtek a biorezisztencia-értékek mind az 50, mind az 500 kHz-es frekvenciaértékek mellett (11, 12). Férfiak jobb kar biorezisztenciája 500 kHz frekvencia mellett 212,45±27,40 ohm, 50 kHz mellett 242,0±30,0 ohm. Ugyanezen karon mért értékek nõk esetében 268,32±33,7 ohm, illetve 303,97±37,74 ohm volt. A dializist követõen átlagban 35–41 ohm-mal nagyobb értékeket mérhettünk a végtagokon. A törzs értékei 19,49±2,53, illetve 18,76±3,45 ohm voltak.

Összehasonlítva az Omron készülékkel a multifrekvenciális elemzés nagyobb zsírtömeget mutatott. A dialízis utáni értékek a teljes testsúly csökkenése mellett az ultrafiltráció eredményeként mind az extra-, mind az intracellularis térfogatot mérséklését mutatták, mely megerősíti *Lopot és mtsai* (2002) észlelt eredményeit. A dialíziskezelés okozta bioelektromos impedancia, valamint extra- és intracellularis terek változásának részletezése, elemzése a jövő feladata, a következő közlemény témája lesz.

3. táblázat. **Az INBODY 3 készülékkel végzett vizsgálatok eredményei** (létszám 11)

	Férfiak (HD előtt)		**Nők** (HD előtt)	
	Átlag	SD	Átlag	SD
Kor	62,00	10,18	66,15	9,36
ICV	24,51	4,32	18,66	2,22
ICV %	34,16	2,29	29,75	3,30
ECV	13,82	2,29	10,32	1,20
ECV %	19,31	1,38	16,47	2,02
ICV/ECV	1,77	0,07	1,81	0,09
P	13,96	2,40	10,56	1,22
P %	19,48	1,28	16,84	1,91
CS	2,98	0,41	2,40	0,21
Cs %	4,20	0,31	3,86	0,49
F	17,01	5,45	22,53	9,19
F %	22,88	5,04	33,12	7,66
TBW	38,35	6,60	28,96	3,35
TBW %	53,49	3,49	46,20	5,25
M	52,30	9,04	39,51	4,56
M %	72,96	4,78	63,03	7,18
LBW	55,27	9,47	41,92	4,77
LBW %	77,13	5,05	66,89	7,65
Össz S	72,27	14,21	64,44	12,74
F+	-6,92	5,26	-10,24	7,99
M-	1,29	1,82	0,11	0,19
OD%	19,27	17,34	35,24	25,04
BMI	25,53	3,84	27,24	5,09
BMR	1427,88	159,08	1177,87	80,19
AMC	25,24	3,09	22,91	2,10
BCM	38,49	6,76	29,20	3,44
JK BIA 50	242,00	30,00	303,97	37,74
BK BIA 50	256,45	45,22	307,65	37,76
T BIA 50	19,49	2,53	18,76	3,45
JL BIA 50	212,45	36,05	238,29	36,72
BL BIA 50	213,91	32,63	240,59	35,47
JK BIA 500	212,45	27,40	268,32	33,70
BK BIA 500	226,55	41,79	272,00	33,41
T BIA 500	15,82	2,10	14,93	2,75
JL BIA 500	191,00	33,09	214,88	32,48
BL BIA 500	192,09	30,10	216,85	31,04

4. táblázat. **Bioimpedancia elemzés jelmagyarázata**

ICV	intracellularis folyadék térfogat (l – %)	
ECV	extracellularis folyadék térfogat (l – %)	
P	fehérjetartalom (tömeg kg)	
CS	csontváztartalom (tömeg, kg)	
F	zsírtömeg, illetve térfogat (kg – %)	
TBW	teljestest-folyadék – víztér (kg – %)	
M	izomzat tömege (kg)	
LBW	zsírtalanított – zsírmentes testsúly (lean body weight)	
F +	zsírtömegtöbblet (kg)	
M-	optimális súlytól való eltérés – alultápláltság esetén! (kg)	
OD%	obesitasi idex (%)	
BMI	testtömegindex (kg/m^2)	
BMR	kalóriabevitel (kcal/nap)	
AMC	felkarkörfogat	
BCM	működő sejttömeg (kg)	
Össz S	teljes testsúly (kg)	
BIA	JK – jobb kar BK – bal kar T – törzs JL – jobb láb BL – bal láb	biorezisztencia (ohm) 50 és 500 kHz-esetén

MEGBESZÉLÉS A felsorolt készülékek segítségével neminvazív módszerrel, járó- és fekvőbetegeken az elektromos bioimpedancia elemzés értékeivel a beteg tápláltsági állapotát meg lehet határozni. Hasznos információt nyerhetünk a testfolyadék mennyiségéről, az intra- és extracellularis folyadék terek nagyságáról, a kezelés okozta változásáról. A néhány perc alatt mért értékek a testsúlyfeleslegről (mely lehet víz vagy zsír!) az obesitasi indexről, illetve az alultápláltság mértékéről, a malnutritio fokáról, valamint az optimálisnak vélt száraz testsúlyról és a táplálék kalóriaértékéről ad hasznos adatokat. A részletes laboratóriumi vizsgálatokkal [szérum prealbumin-, albumin-, összfehérje-, salakanyagszintek: karbamidnitrogén, kreatinin, húgysav, transzferrin, össz-, HDL-, LDL-koleszterin, triglicerid, intact parathormon, I. típusú kollagén keresztkötés (béta-CTx), osteocalcin (OC), hematokrit és lymphocytaszám, C-reaktív protein (CRP), protein katabolikus-ráta (n-PCR) stb.], valamint a szubjektív táplálkozási felmérés – subjective global assessment (SGA) – segítségével kiegészíthetjük a bioelektromos impedancia elemzés eredmé-

nyeit, és korrektebben jellemezhetjük betegeink tápláltsági állapotát, elhízását, valamint alultáplálságát, malnutritiójának mértékét (16-20).

A BIA-vizsgálat számos információ mellett segít az optimális, száraz testsúly (target) megállapításában. Fontos és hasznos adatokat szolgáltat a dialíziskezeléshez, a megfelelő mennyiségű ultrafiltráció, vízelvonás megállapításában ezzel a dializált beteg optimálisnak vélt száraz testsúlyának eléréséhez és annak megtartásához. Az OMRON készülék csak a zsírtömeget adja meg, melyből különböző számításokkal lehet a többi készülék által már mért és megadott adtokat is számolni (6, 10, 12). A dializált betegek zsírtömege kisebb, mint az egészségeseké. A BIODYNAMICS készülék mérései lapján a Piccoli-féle konfidencia ellipszisek megszerkesztésével összehasonlíthatók a dialízis előtti és utáni biorezisztencia és reactance (kapacitív ellenállás) értékei, melyek a megfelelő dialíziskezelést követően növekednek, szemben az intradialitikus hypotoniás epizódok alatt ahol mind a biorezisztencia, mind a reactance-értékek csökkentek (10-12, 16). A multifrekvenciás készülékek lényegesen több adatot szolgáltatnak a vizsgálat során, mely a betegek tápláltsági állapotának felmérését segítik és az alkalmazott kezelés hatásosságát (pl. megfelelő ultrafiltráció) igazolják (20).

Az INBODY 3 készülék az intra- és extracellularis folyadékterek mérésével a működő sejttömeg (BCM), valamint az obesitasi és malnutritiós index megadásával lényegesen több információt szolgáltat a vizsgálat során. *Chen és mtsai* (2002) is hangsúlyozzák az optimális száraz testsúly és extracellularis térfogat meghatározását, illetve az optimálisnak vélt testsúly elérését a betegek hypertoniájának mérséklésében, a cardiovascularis szövődmények megelőzésében (17). A multifrekvenciás készülék lehetőségei részletezik a megnövekedett testsúly összetevőit. Érthetőbbé teszik, hogy a megnövekedett testsúly gyakran a dialysis programban kezeltekben nem az elhízás, ezzel együtt nem a zsírtömeg, hanem a vízterek gyarapodása miatt jött létre. Ez súlytöbblet (oedema) megterheli a keringést, nehezen befolyásolható hypertoniát okoz és elősegíti a cardiovascularis szövődmények létrejöttét (18, 20). A hypertoniás betegek teljes testsúlya és extracellularis folyadék tere szignifikánsan nagyobb volt , mint a normotenziós betegeké (11, 16, 17, 19, 20). A malnutritiós index (a „hiányzó" testsúly – a fogyás nagysága) az alultápláltság megfelelő markere, melyet a monofrekvenciás készülékek nem tudnak mérni.

IRODALOM

1. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie T. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. J of Applied Physiology 1985; 58: 1565- 71.
2. Settle RG, Foster KR, Epstein BR, Mullen JL. Nutritional assessment: whole body impedance and fluid compartmen. Nutrition and Cancer 1998; 2:72-80.
3. Chanchairujira Th, Mehta RL Assessing fluid change in hemodialysis: Whole body versus sum of segmental bioimpedance spectroscopy. Kidney International 2001; 60:2337-2342.
4. Zhu F, Schnedlitz D, Wang E, Levin NW. Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and haemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. Kidney International 1999; 56:692 -699.
5. Jabara AE, Mehta RL. Determination of fluid shifts during chronic haemodialysis using bioimpedance spectroscopy and an in –line hematocrit monitor. ASAIO J 1995; 41:M682-M687.
6. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: A rewiew of principles and applications. J Am Coll Nutr 1992; 11:199-209.
7. Dumler F, Schmidt R, Kilates G, Faber M, Lubkowski T, Frinak S. Use of bioelectrical impedance for the nutritional assessment of chronic haemodialysis patients. Miner Electrol Metab 1992; 8:284-295.
8. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis :An overview. J Am Soc Nephrol 1999; 10:392-403.
9. Leavy SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in „healthier" as compared with „sicker" haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephr Dial Transpl 2001; 16:2386-2394.
10. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The Rxc graph. Kidney International 1994; 46:534-541.
11. Lőcsey L, Szlanka B, Ménes I, Vitai E, Malkócs Zs, Keresztes P, Paragh Gy. The importance of bioimpedance (BIA) analysis and CardioTens (24-h ABPM and ECG) monitoring in the dialysis programme. Intern Urol a Nephrol 1999; 31:547–555.
12. Piccoli A. For the Italian Hemodialysis – Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA). Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis. Using bioimpedance vector analysis. Kidney International 1998; 53:1036- 1042.
13. Tedner B, Lins LE. Fluid volume monitoring with electrical impedance technique during hemodialysis. Artif Organs 1984; 8:66-70.
14. Moldawer LL. Proinflammatory cytokines and malnutrition in dialysis patients. ASN Congr. 2001. SanFrancisco, Syllabus. J Amer Soc Nephr 2001; 545-553.
15. Kimmel PL. Cytokines and survival in hemodialysis patients. ASN Congr. 2001. SanFrancisco, Syllabus. J Amer Soc Nephr 2001; 519-529.
16. Lőcsey L, Szegedi J, Dán A, Asztalos L, Görögh S, Tóth E. Relationship between homocysteine, Cystatin C and cardiovascular complications in renal transplanted and haemodialysed patients. J Amer Soc Nephr 2001; 12:937A (A 4895).
17. Chen YC, Chen HH, Yeh JC, Chen SY. Adjusting dry weight by extracellular volume and body composition in hemodialysis patients. Nephron 2002; 92:91-96.
18. Pirlich M, Schutz T, Ockenga J, Biering H, Gerl H, Schmidt B, Ertl S, Plauth M, Losch H. Improved assessment of body cell mass by segmental bioimpedance analysis in malnourished subjects and acromegaly. Clin Nutr 2003; 22:167-174.
19. Lőcsey L, Asztalos L, Kincses Zs, Dán A, Sziki Gy, Berczi Cs. Homocysteine, Cystatin C, lipid levels and bioelectrical impedance analysis in transplanted patients. In: Timio M, Wizemann V, Venanzi S (eds.). Cardionephrology 6. ed. BIOS, Cosenza -Italy, 2000. pp. 19-21.
20. Lopot F, Nejedly B, Novotna H, Mackova M, Sulkova S. Age related extracellular to total body water volume ratio (Ecv/TBW) - can it be used for „dry weight" determination in dialysis patients? Application of multifrequency bioimpedance measurement. Int J Artif Organs 2002; 25:762-769.

ESETISMERTETÉS

Cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről egy eset kapcsán

Diagnostic and treatment possibilities of cisplatin nephropathy in connection of a case report

Révai Tamás[1], Máthé Csaba[2], Winkler Gábor[1], Bártfai Zoltán[2]
Szent János Kórház II. Belosztály, Nephrologia[1], Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika[2]

Levelezési cím:
Révai Tamás
Szent János Kórház II. Belosztály, Nephrologia
1125 Budapest, Diósárok u. 1.

ÖSSZEFOGLALÁS A cisplatin, bár nephrotoxicus hatása komoly problémákat okozhat, a tumorok kezelésében az egyik leghatékonyabb kemoterápiás szer. A vesében szabadon filtrálódik és a tubulussejteken keresztül szekretálódik. Az akut toxicus elváltozás főleg proximalis tubularis diszfunkció képében jelentkezik, amely dózisdependens és irreversibilis vesefunkció-károsodáshoz, a glomerulusfiltratiós ráta csökkenéséhez, valamint a vesén keresztül történő magnéziumvesztéshez vezethet. A szerzők egy eset kapcsán áttekintik a cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeit.

Kulcsszavak: **cisplatin-nephropathia, szabad gyökök, erythropoietin**

SUMMARY Cisplatin is one of the most efficient tumour chemotherapy agents, however toxicity is a serious problem. Cisplatin is freely filtered as well as secreted by tubular cells in the kidney. Acute toxicity is mainly reflected by proximal tubular dysfunction, which is dose-limited with a cumulative action, and it can lead to irreversible renal dysfunction as well as exhibits two side efects: a reduction in glomerular filtration rate and renal magnesium wasting. Authors review the diagnostic and treatment possibilities of cisplatin nephropathy in connection of a case report.

Key-words: **cisplatin nephropathy, free radicals, erythropoietin**

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):123–125.

BEVEZETÉS Sajnálatos módon az elmúlt időszakban a daganatos megbetegedések száma világszerte, így hazánkban is növekszik. Ezek közül is kiemelkedik a tüdőrák, mely a férfiak halálozásában vezető ok, a nőknél pedig második helyen áll. Az ötéves túlélés kb. 10–15%-os. Az utóbbi időben a nőknél gyakoribbá vált a fiatalkori manifesztáció, illetve az adenocarcinoma előfordulása. A tüdőrák legnagyobb százalékos előfordulása a 60–69 éves populációban észlelhető. Hazánkban évente közel hatezer új tüdőrákos beteget regisztrálunk. Ez a szám évről-évre állandó, lassú növekedést mutat (11). A tüdőrák kezelése szempontjából, csakúgy mint minden daganat esetén, nagyon fontos a sejttípus és a TNM stádium ismerete. Mindezekkel együtt a kezelési stratégia kialakítása általában kollektív döntés eredménye, melyben részt vesz a tüdőgyógyász, a klinikai onkológus, az onkoradiológus, és a mellkassebész is. Ehhez segítségként irányelvek, szakmai kollégiumok által kidolgozott ajánlások állnak rendelkezésre, konkrét esetekben azonban mindig egyéni elbírálás alapján kerül sor a beteg kezelésére, melyek során figyelembe kell venni a beteg általános állapotát, társbetegségeit, esetleges kóros következmények, a kezeléssel kapcsolatosan fellépő mellékhatások kivédhetőségét, kezelhetőségét, a minél jobb életminőség biztosítását (10- 11).

A tüdőrák kezelésében a műtét, a gyógyszeres kezelés, vagyis a kemoterápia és a sugárkezelés jöhet szóba. Az operabilitás a daganatos folyamat kiterjedésétől, a sejttípusától, illetve a beteg belgyógyászati állapotától függ. Mind a kissejtes, mind a nem kissejtes tüdőrák kemoterápiás kezelésében fontos helyet foglalnak el a platinaszármazékok.

A platinaszármazékok a tüdőrák gyógyszeres terápiáján kívül számos egyéb rosszindulatú daganatos megbetegedés kezelésében is nagy jelentőséggel bírnak. Így például a köz-

ponti idegrendszer, urogenitalis, nőgyógyászati, gastrointestinalis daganatok, melanoma, sarcoma esetén. A terápia során fontos a veseműködés szoros ellenőrzése és a vesekárosodás lehetőség szerinti megelőzése (3, 8, 10). Munkánkban egy konkrét eset kapcsán a platinaszármazékok, és ezen belül a cisplatin-nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeit tekintjük át.

ESETISMERTETÉS A 74 éves nőbeteg anamnézisében hypertonia, neoplasia miatt uterusexstirpatio és kétoldali adnexectomia, majd irradiatio szerepelt. 2000 májusában a Semmelweis Egyetem, Budapest Pulmonológiai Klinikájára fogyás, étvágytalanság, köhögés és rekedtség miatt került felvételre. Fizikális vizsgálatnál 1 harántujjal megnagyobbodott hepart észleltünk, hangja rekedt volt. Laborparaméterei közül gyorsult süllyedése említendő, és vesefunkciós és ionértékei fiziológiás tartományban voltak. A mellkas-röntgenfelvételén a bal felső tüdőlebenyben hátul kisalmányi üreges terimét láttunk, a bal rekesz magasabban állt, felette fluidumot észleltünk. A mellkasi CT-n a bal tüdőben a 2-es és a 6-os segmentumot érintő kiterjedt üreges lágyrész terime ábrázolódott, mely infiltrálta paravertebralisan a pleurát és az aorta descendenst, és szűkítette a bal főhörgőt. A hasi UH-vizsgálat során normális méretű és helyzetű veséket láttunk. A fül-orr-gégészeti vizsgálat a bal oldali nervus recurrens paresisét észlelte. A bronchofiberoscopia során a bal főhörgő hátulról történő benyomottságát, a fal megvastagodását, a bal főhörgő oszlás kiszélesedettségét, valamint szűk szájadékokat láttunk. Bár a nyálkahártya ezen területeken makroszkóposan ép volt, excisiót végeztünk szövettani vizsgálat céljából, mely malignitást nem igazolt.. A perthoracalis vékonytű-biopsia citológiai lelete nem kissejtes tüdőcarcinomát jelzett. A csontscintigraphia és a gerinc-röntgenvizsgálat a thoracalis XII csigolya osteoporoticus kompresszióját igazolta. Az inoperabilis tűdőrákos betegnél (T4N2M0 St. III/ B), az Onkológiai Bizottság cisplatin-gemcitabine kezelést javasolt. Az első cisplatin-gemcitabine kezelés után hat nappal az addig fiziológiás tartományban levő vesefunkciós értékei jelentősen megemelkedtek, és súlyos fokú akut veseelégtelenség jelei mutatkoztak (K: 6, 0 mmol/l, KN: 47, 0 mmol/l, kreatinin: 474 μmol/l), az endogén kreatininclearance csökkent (30 ml/perc/1,73 m^2, és akut tubularis necrosis kapcsán non-oliguriás veseelégtelenség lépett fel, mely a cisplatin mellékhatásával hozható kapcsolatba. A beteg gondozása során a diagnózis pontosítása céljából percutan vesebiopsia elvégzését terveztük, azonban a beteg ebbe nem egyezett bele. A forszírozott diuresis, valamint 0, 8 g/tskg fehérjetartalmú étrend, tocopherol (E-vitamin) 200 mg/nap, majd ezt fokozatosan csökkentve, alkalmazása mellett a beteg állapota rendeződött, elektrolit- és vesefunkciós értékei normalizálódtak, ily módon vesepótló kezelés bevezetése nem vált szükségessé. Ezt követően a kezelést a kevésbé nephrotoxicus carboplatinnal folytattuk, mely mellett károsító mellékhatást nem észleltük.

MEGBESZÉLÉS Az inoperábilis nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegnél a cisplatin-gemcitabine kezelés bevezetését követően az akut tubularis necrosis talaján non-oliguriás akut veseelégtelenség alakult ki, mely az adekvát terápia mellett rendeződött, majd carboplatin-gemcitabine kombinációra történő váltás után már nem ismétlődött. A diagnózis pontosítása céljából percutan vesebiopsia elvégzését terveztük, azonban a beteg nem egyezett bele.

PLATINATOXICITÁS LEHETSÉGES FORMÁI A cis-diamino-dichloroplatinum (CPL) a nehézfémsó-vegyületek közé tartozik.A legmagasabb koncentrációt a vesében, a májban, az ovariumokban és az uterusban éri el.

A cisplatinnak akut, mint esetünkben is, és krónikus vesekárosító hatásaival kell számolnunk, és az utóbbi a GFR csökkenése mellett komplex tubularis zavar formájában jelenik meg. A cisplatin közepes dózisának egyszeri adásánál az esetek 1/3 részében enyhe lefolyású, reversibilis veseműködési zavar észlelhető, míg nagyobb dózisok adásakor vagy rövid időn belül ismételt kezelések esetén már akut tubularis necrosis kapcsán irreversibilis veseelégtelenség alakulhat ki. A terápia felfüggesztésekor a veseműködés általában stabilizálódik, azonban előfordul, hogy továbbra is beszűkült marad, és veseelégtelenség alakulhat ki (8).

PATOMECHANIZMUS A cisplatin-nephropátia során a vese vascularis ellenállásának növekedése a vese véráramlásának csökkenéséhez vezet, és ezt csak részben ellensúlyozhatja a filtratiós frakció növekedése, így végül a GFR lecsökken. A kombinált vascularis és tubularis elváltozások parenchymás atrophiát, interstitialis gyulladást, valamint irreversibilis interstitialis fibrosist okozhatnak a vesében. A progresszív jellegű károsodás oka egyenlőre nem tisztázott. A cisplatin-nephropathia hátterében felmerül, hogy nem a platinaatom, hanem a cisplatin metabolitja és a komplexek geometriája felelős a károsító hatásért. A caspasok a sejthalál proteázok egy családját jelentik. Felmerül szerepük a renalis tubulus epithelialis sejtek sérülésében, illetve résztvételük a cisplatin-nephropathia során az apoptosis végrehajtásában. Az alacsony dózisú cisplatin és az enyhe fokú tubularis sérülés apoptosishoz vezethet, míg a nagyobb dózisú cisplatin, valamint a súlyosabb fokú sérülés során extenzív gyulladás, necrosis léphet fel (7). A sejtek szintjén vizsgálva a cisplatin csökkenti a mitochondrium, a P450 rendszer, a glutation- peroxidáz és a lipidoxidáció metabolikus aktivítását. A cisplatin-indukálta toxicitás végeredménye egy oxidatív stress, valamint fehérje-, membránváltozások (8).

Ismert, hogy a cisplatin a sejtciklust a G2-fázisban állítja meg apoptosis kialakulása révén (7). A cisplatin-mediált vesekárosodás klinikai jelei közé a Henle-kacs felszálló részén a magnéziumreabszorpció zavara miatti magnéziumvesztés, a megnyúlt methotrexat-elimináció (főleg osteosarcomás betegekben), valamint a reversibilis polyuriás veseelégtelenség sorolhatók (4, 12). A cisplatin akut hatásai közé a proximalis tubulusrendszer S3-segmentumának korai funkcionális és szövettani sérülése tartozik, és a klinikai tünetek között az akut tubularis necrosis során fellépő azotaemia mellett ritmuszavarok és neurológiai, valamint gastrointestinalis panaszok is felléphetnek (4, 6). Az akut tubularis necrosis a vese tubularis károsodása következtében létrejövő akut veseelégtelenséget jelenti, melyet főleg elhúzódó hypotensio, illetve hypoxaemia kapcsán fellépő ischaemia, valamint nephrotoxinok, mint pl. a cyclosporin és a cisplatin hozhat létre.

DIAGNOSZTIKUS LEHETŐSÉGEK A cisplatin-kezelés során fellépő akut tubuluskárosodás diagnosztikájában segíthet az alfa-GST kimutatása is, mely a sérülés esetén igen gyorsan felszabadul (9). Az akut tubularis necrosis laboratóriumi leletei közé a szérumkreatinin- és karbamidnitrogén-értékek hirtelen megemelkedése, anaemia, hyperkalaemia, hyperphosphataemia, oliguria, valamint a vizeletüledékben megtalálható cylinderek, „iszapbarna hengerek" sorolhatók. A cisplatin-nephropathia diagnosztikájában a percutan vesebiopsia elvégzése szintén segítséget jelenthet. A szövettani lelet megnagyobbodott tubulussejteket, nagy méretbeli és alakbeli variációjú magokat, magvacskákat, valamint az interstitium mérsékelt fokú mononukleáris leukocytás infiltratióját mutatja.

LEHETSÉGES TERÁPIA– PREVENCIÓ A cisplatin a vesekéregben koncentrálódik, és a kezelés megszakítását követően 4 héttel még kimutatható. A cisplatin-nephropathia a vesefunkció szoros ellenőrzésével és a megfelelő adjuváns kezeléssel, pl. fokozott parenteralis folyadékbevitellel megelőzhető. A cisplatin-nephropathia kezelésében első lépésben a konzervatív terápia választandó, és csak a veseelégtelenség további progressziója esetén kerül szóba a művesekezelés bevezetése. A konzeratív terápia során nagy mennyiségű folyadék bevitele (3000 ml/ m^2), főleg hypertoniás sóoldat, mannitol formájában, 0,8 g/tskg fehérje-, kálium- és foszforszegény étrend, valamint tioszulfátok, glutation-észterek, kacsdiureticumok, piperacillin, amifostine, adása jön szóba (2). A cisplatin-nephropathia kezelésében az antioxidánsok is fontos szerepet játszanak. A silibinint patkánymodellben vizsgálták. A kísérletesen 5 mg/kg/testsúlykg intravenásan adott cisplatin révén létrehozott veseelégtelenségben 200 mg/kg/testsúlykg intravenásan adott silibinin hatására az S3-segmentumban kialakuló morfológiai elváltozások a cisplatin adást követő 4. napon eltűntek (13, 14). *Bagnis* (1) patkányokban azt vizsgálta, hogy az erythropoetin (EPO), melynek szintézise főleg a vesében történik, hogyan változtatja meg a cisplatin-nephropathia kapcsán fellépő akut veseelégtelenség gyógyulási rátáját. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az EPO közvetlenül hat a tubulussejt regenerációjára, és ily módon szignifikánsan megnöveli az akut veseelégtelenségből történő javulási rátát is. Egy gyulladáscsökkentő hatással is rendelkező citokin, az interleukin-10 hatását vizsgálták ischaemia és cisplatin-kezelés talaján kialakult akut veseelégtelen egerekben, amikor is a cisplatin-terápiát követően 1 órával IL-10 kezelést alkalmazva, az apoptosis, valamint a sejtciklus-aktivitás és a szabad gyökök generálódását észlelték. Az IL-10 ily módon védhet a vese ischaemiás és cisplatin-terápia kapcsán fellépő sérülése ellen. Az IL-10 feltehetően a leukocytaaktivációt és adhaesiót okozó gének maladaptiv aktivációját gátolja (5). Az új platinaszármazékok, mint a trinukleáris platinaszer BBR3464, a ZD0473, az oxaliplatin bevezetése is csökkentheti a kezelés során létrejövő nephrotoxicitást, azonban ezek klinikai gyakorlatba történő bevonása a jövő feladatai közé tartozik.

KÖVETKEZTETÉSEK A cisplatin adásánál rendkívül fontos a súlyos vesekárosító mellékhatás megelőzése. Ennek elkerülésére figyelembe kell venni a következőket: a cisplatin-kezelésnél az erélyes hidrálás, valamint a diureticumok adása mellett szabadgyök-fogók, pl. amifostine (Ethyol) injekció, tocopherol (E-vitamin), silibinin (Legalon) adása javasolt. A cisplatin adását mindig meg kell fontolnunk az olyan betegeknél, akiknek anamnézisében urológiai betegség, kismedencei műtét vagy besugárzás szerepel. Ilyenkor elsőként választandó szer a carboplatin (a mi esetünkben is ezzel folytattuk a beteg kezelését, és ekkor vesekárosodás nem alakult ki). A kemoterápia után nem csak a vérkép, hanem a vesefunkció ellenőrzése is fontos, mert minél hamarabb kerül felismerésre a vese károsodása és kezdődik el az adekvát kezelés, annál nagyobb esélye van a betegnek a gyógyulásra. A cisplatin-kezelése során észlelt vesekárosodás klinikai és/vagy laboratóriumi tünetei esetén a beteg kezelésébe és gondozásába feltétlenül nephrologus bevonása szükséges, és az állapot rendezését követően a további kezeléseket már carboplatinnal javasolt végezni.

IRODALOM

1. Bagnis C, Beaufils H, Jacquiaud C, et al. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:932- 938.
2. Capizzi RL. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects. Seminars in Oncology 1999; 26(2):72- 81.
3. Cosaert J. Platinum drugs in the treatment of non-small-cell-lung cancer. Br J Cancer 2002; 87(8): 825- 33.
4. Daugaard G, Abilgaard U, et al. Renal tubular function in patients treated with hige dose cisplatin. Clin Pharmacol Ther 1988; 44:164- 172.
5. Jianping D, Yukimasa K, Hsi Chiao, et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin induced acute renal injury. Kidney Int 2001; 60:2118.
6. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H. Insights into potential cellular mechanism of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2478- 2480.
7. Norishis Ueda. Tubular cell damage in acute renal failure- apoptosis, necrosis, or both. Nephrol Dial Transplant 2001; 15:318-323.
8. Révai T, Bártfai Z, Harmos G, Tomcsányi K, Makleit L. A cisplatin-nephropathia kezelési és diagnosztikai lehetőségei. Med Thor 1999; 52:179-181.
9. Sundberg AGM, et al. Glutathione transferases in the urine: Sensitive methods for detection of the kidney damage induced by nephrotoxic agents in humans. Enviromental Health Perspecties 102 (suppl. 3), 293- 296, 1995.
10. Szondy K. A tüdő, a mellhártya és a mediastinum malignus tumorainak gyógyszeres kezelése. Pharmindex Zsebkönyv, Onkológia, 2002.
11. A tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése. Irányelvek 2001. Szerk: Ostoros Gyula. Medicina Thoracalis 2001; 54:1-24.
12. Chopra S, Kaufman JS, Jones TW, et al. Cis- diamminedichlorplatinum-induced acute failure in the rat. Kidney Int 1982; 21:54- 64.
13. Gaedeke J, et al. cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. Nephrol Dial transplant 1996; 11:55- 62.
14. Dunn T, et al. Silibinin protects against cisplatin induced nephrotoxicity without comprising cisplatin or ifosfamide cytotoxicity. Ann Oncol 1994; 5(suppl. 8):916.

Újabb adatok a vérnyomás szabályozásáról

New data on blood pressure regulation

Losonczy György
Kórélettani Intézet és Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

Levelezési cím:
Losonczy György
Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika
1125 Budapest Diósárok út 1/c

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):126–130.

LOSONCZY GYÖRGY MUNKÁSSÁGA

Milyen lesz a hazai tudományosság helyzete az előttünk álló évszázadban? Mi lesz a magyar kutatók sorsa, milyen érvényesülésük lehetősége az egyre egységesülőbb (globalizáltabb) világban? Reményeink és aggodalmaink egyaránt lehetnek. A várható anyagi gyarapodás és bővülő kapcsolatteremtés bizonyára újfajta távlatok felé nyit majd számunkra utat, ugyanakkor a (még mindig meglévő) hazai törekvések, iskolák sokszínűsége beleszürkülhet az egyre mechanizáltabban és üzletiesebben – persze egyúttal egyre hatékonyabban – szerveződő tudományos „nagyiparba". Ez számunkra, kis ország számára reális veszély. Mert igaz ugyan, hogy a tudomány – a természettudomány – legjobb vívmányaiban mindig is nemzetközi volt, de ezen az egyetemes „tudós-köztársaságon" belül jobbjaink mindig kitűntek sajátosan eredeti látásmódjukkal – voltaképp elsősorban éppen ezzel tűntek ki. Mégpedig nem csupán az óriások: egy *Neumann János,* egy *Szilárd Leó*, egy *Gábor Dénes* (ez utóbbi a legszószerintibb értelemben is „eredeti látású" tudós volt!) vagy az élettudományban egy *Szent-Györgyi Albert*, egy *Szentágothai János*, hanem az igen jó átlagos színvonalat képviselő, de náluknál kevésbé neves kutatók közül is sokan.

Számomra *Losonczy György* most megvédett MTA doktori disszertációjában kicsúcsosodó munkássága legalább két vonatkozásban testesíti meg azt, amit a magyar tudományosság legjobb hagyományaihoz kapcsolódó vonatkozásnak érzek. Ezek egyike az átfogó szemlélet, az a törekvése, hogy az érreaktivitás (illetve a hypertonia patomechanizmusa) eddig feltárt legegyetemesebb törvényszerűségeiből kiindulva igyekezett megfejteni a terhességi eclampsia (egy ősrégtől ismert nehezen magyarázható kórkép) kialakulásának feltételeit. (Tehát az egész felől haladt hipotéziseiben a rész felé, nem pedig megfordítva mint manapság oly sok „csőlátású" kutató.) A másik az a feltétlen eredetiség, amivel problémáit kezelte, ahogyan erről fentebb már szó esett. Munkásságának jelentős hányadát teszik ki azok a vizsgálatok, melyekben a divatos (és kényelmes) előfeltevések tarthatatlanságát igazolta.

Losonczy professzor szemmel láthatóan „nem dőlt be" a konvencionálisan kézenfekvő magyarázatoknak, hanem a saját útját járta azzal a makacsságig menő eredeti következetességgel, melyet hazai (és külföldi) grant-osztó szervezeteink sok esetben oly kevéssé „díjaznak" – holott éppen itt lenne a hazai tudományosság legnagyobb jövőbeli esélye, kitörési pontja. Losonczy professzor tehát ikonoklasztikus elme, s a felfogása rokonítja (természetesen nem a nagyságrend, hanem a típus tekintetében) legnagyobbjainkkal. (Hogy egy „szakmán kívüli" anekdotikus példát említsek: ez a fajta makacsság vitte arra Szilárdot, a talán legeredetibb magyar lángelmét, hogy maga irányítsa – szabálytalanul – amerikai orvosai heves tiltakozása ellenére saját onkoterápiáját; rákbetegségéből a „szakma" legnagyobb elképedésére szerencsésen felgyógyult.)

Mindezzel természetesen a világért sem akarom Losonczy Györgyöt különc ember hírébe hozni, hiszen nagyonis fegyelmezett, mértéktartó kutató ő. Vizsgálatai jól kontrolláltak, következtetéseiben szilárd talajon áll. (Ezekről azért szóltam itt csak általánosságban mert tényleges eredményeit a maguk tárgyszerűségében e lapokon bárki ellenőrizheti!). Inkább arra kívántam rámutatni, hogy a szerző – az előttünk járt generáció egyik legkiválóbb magyar orvosának fia – miképpen példázza munkásságával, nevéhez méltóan, a hazai tudomány most megújuló szerepének ígéretes lehetőségeit.

Juhász-Nagy Sándor

DR. LOSONCZY GYÖRGY TUDOMÁNYOS MUNKÁSSÁGA

Jelölt 1953-ban született, általános orvosi diplomáját 1977-ben szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, „Summa cum laude" minősítéssel. Eddigi tudományos munkássága során a veseműködés és a vérnyomás-szabályozás kórélettanát tanulmányozta. 1978–1998-ig a Semmelweis Egyetem Kórélettani Intézetében dolgozott. 1987-ben szerezte meg az „Orvostudományok kandidátusa" címet, majd 1997-ben laboratóriumi szakorvos és egyetemi magántanár lett. 1998–2001 között Széchenyi Professzori Ösztöndíjas volt. 2001-ben laboratóriumi szakorvosként egyetemi tanári kinevezést kapott a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján. 1984–1996 között három hosszabb tanulmányúton volt az Egyesült Államokban. 1998-ban nevezték ki „Adjuct Associate Professor of Medicine"-nek a New Yorki Állami Egyetem Belklinikáján Buffaloban.

Megjelent eredeti közleményeinek száma 32, ezek többségében első- vagy levelező szerző. Közleményeinek kumulatív impactja 52.131. Független idézeteinek száma 130 felett van. Közel 80 kongresszusi előadást tartott, számos esetben felkérésre itthon és külföldön.

Az International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Nemzetközi Bizottságának, valamint a Magyar Élettani Társaság vezetőségének és a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának tagja. A Hypertonia Nephrologia című szakmai tudományos folyóirat szerkesztőbizottsági, valamint az MTA Infektológiai Albizottságának és az OTKA Kórtani Zsűrijének tagja.

2002. június 17-én került sor *dr. Losonczy György* egyetemi tanár (Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika Laboratóriuma) akadémiai doktori védésére a Magyar Tudományos Akadémia Dísztermében. Az értekezés címe:

„Újabb adatok a vérnyomás szabályozásáról".

Az értekezés hivatalos bírálói voltak:

dr. Farsang Csaba egyetemi tanár, az MTA doktora,
dr. Paulin Ferenc tanszékvezeto egyetemi tanár, az MTA doktora és
dr. Rácz Károly egyetemi tanár, az MTA doktora.

A Bíráló Bizottság elnöke:

dr. Juhász-Nagy Sándor egyetemi tanár, az MTA doktora,
dr. Rosivall László egyetemi tanár, az MTA doktora,
dr. Radó János az MTA doktora,
dr. Ábrahám György egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa és
dr. Székács Béla egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa.

A következőkben közzéteszük az értekezés téziseit.

ÚJABB ADATOK A VÉRNYOMÁS SZABÁLYOZÁSÁRÓL

Az értekezés anyagát alkotó közlemények 1990 és 2002 között jelentek meg. A közlemények témái két kérdés köré csoportosulnak. Az egyik témakör a terhességben kialakuló cardiovascularis reaktivitás változások, a másik a nitrogén monoxidnak az értónus szabályozásában játszott szerepe. Ennek megfelelően tagozódik az értekezés elso és második részre.

I. rész

CARDIOVASCULARIS REAKTIVITÁS TERHESSÉGBEN

1.1. BEVEZETÉS

Egészséges terhességben fokozódik az értágító hatású prosztaglandinok, köztük a PGE_2 és a nitrogén-monoxid (NO) szintézise. Ezzel együtt csökken a nagyvérköri és kisvérköri rezisztenciaerek ellenállása, csökken a vérnyomás és az erek érzékenysége különféle vasoconstrictorokkal szemben. Az uteroplacentaris véráramlás megtöbbszöröződik, a perctérfogat pedig kb. 50%-kal nő. Ugyanakkor terhes asszonyok 5–7%-ában, a terhesség második felében hypertonia, illetve praeeclampsia (hypertonia és proteinuria) alakul ki. Az egészséges terhességben zajló cardiovascularis adaptáció mechanizmusa ugyanúgy feltáratlan, mint a praeeclampsia patogenezise. Terhességi hypertoniában a vérnyomás emelkedése az értágító prosztaglandinok és NO szintézisének zavarára és a következményes perifériás vasoconstrictióra esetleg visszavezethető. Az is felmerült, hogy az uteroplacentaris vérellátás korai elégtelensége idézi elő az anyai hypertoniát. Az érszűkítő és thrombocytaaggregációs hatású tromboxán-A_2 (TXA_2) szintézise praeeclampsiában fokozott, ezért a TXA_2-ről feltételezhető, hogy a praeeclampsia egyik mediátora lehet.

A vascularis simaizomsejtek intracellularis szabad-Ca^{2+}-koncentrációja $[Ca^{2+}]_i$ szerepet játszik a simaizomtónus szabályozásában. Egészséges terhességben csökken, hypertoniás terhességben nő a vascularis simaizomtónus és az L-típusú, feszültségfüggő Ca^{2+}-csatornákat gátló antihypertensiv szerek a praeeclampsias hypertonia kezelésében hatékonynak bizonyulnak. A terhesség alatti normális és kóros cardiovascularis folyamatok tehát összefüggethetnek az $[Ca^{2+}]_i$ szabályozásának zavaraival is.

Nyulak és patkányok vemhességében az ember terhességéhez hasonló cardiovascularis változások alakulnak ki. Ezen előzmények alapján az értekezés első részében összefoglalt kísérletek célja a következokben foglalható össze.

1.2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A PGE_2 szerepének igazolása a nyúl vemhességben kifejlődő alacsony vérnyomásban.
2. A NO-cGMP rendszer szerepének igazolása a nyúl vemhességben kifejlodo alacsony vérnyomásban.
3. Annak igazolása, hogy az uteroplacentaris perfusiós nyomás kísérletes csökkentését az artériás nyomás emelkedése követi. A hypertonia ezen terhességre specifikus formá-

jának hemodinamikai jellemzése és gyógyszeres befolyásolása.
4. Két szintetikus TXA_2 analóg, az U46619 és az IBOP nagyvérköri és kisvérköri vérnyomásemelo, valamint thrombocytaaggregációs hatásainak vizsgálata vemhes és nem vemhes nyúlban és patkányban.
5. A $[Ca^{2+}]_i$-t közvetlenül, nem receptormediált úton fokozó anyagok vérnyomás- és thrombocytahatásainak összehasonlítása vemhes és nem vemhes nyúlban.

1.3. MÓDSZEREK

Az állatkísérleteket éber, krónikusan kanülált és altatott, akutan preparált új-zélandi fehér nyulakon és Sprague-Dawley, valamint Wistar patkányon végeztük. A vérnyomást és a perctérfogatot perctérfogat komputerrel, a vesevérátáramlást és a GFR-t Doppler-áramlásmérővel, paraaminohippursan- és inulin-clearance technikával mértük. Az uteroplacentaris perfúziós nyomás csökkentése a hasi aorta infrarenalis szakaszára helyezett Harvard-érszukítővel történt. A thrombocytafunkciót lumi-aggregometriával és turbidimetriás módszerrel vizsgáltuk. A kisvérköri vascularis válaszkészség analízise altatott és thoracotomizát nyúlon, valamint izolált, perfundált és lélegeztetett tüdőkészítményen zajlott. A nagy- és a kisvérköri érrendszer, valamint a thrombocyták a TXA_2 érzékenységét szintetikus analógokkal, az U46619 és az IBOP nevű vegyületekkel tanulmányoztuk. A prosztanoid és ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) koncentrációt extractio utáni RIA-vel határoztuk meg. A TXA_2-receptorok számát és affinitását jelzett és jelöletlen IBOP felhasználásával, kompetitív, nem linearis analízissel becsültük meg.

1.4. EREDMÉNYEK

1. Vemhes nyúlban az uteroplacentaris és a renalis PGE_2-szintézis már a vemhesség 20. napján fokozott, de a vérnyomás csak a 23. napon lesz alacsonyabb, mint nem vemhes állatokban. Ugyanakkor vemhes állatok egy részében nem nő a PGE_2-szintézis, de a hypotonia maradéktalanul fellép. A prosztaglandinszintézist gátló indometacinnal a vemhességi hypotonia szabályos időben való megjelenése nem gátolható meg. Az adatok nem támogatják a prosztaglandinok és ezeken belül a PGE_2-szintézis fokozódásának szerepét a vemhességi hypotonia kialakulásában.

2. Vemhes nyúlban nagyobb az NO intracellularis hírvivőjének, a cGMP-nek a plazmakoncentrációja és vizelettel ürített mennyisége. A nem specifikus NO-szintetáz-gátló L-NAME hatására azonban vemhes állatokban *kisebb* szisztémás és pulmonalis vasoconstrictio és kisebb perctérfogat-csökkenés alakul ki, mint nem vemhesekben. Eszerint vemhes nyúlban az NO értónusszabályozó hatása nem nő, hanem csökken. Valószínűleg nem az NO a vemhességi hypotonia mediátora.

L-NAME kezelésre a plazma cGMP koncentrációja mindkét állatcsoportban emelkedett (nem vemhesekben kifejezettebben). Ez azt jelzi, hogy a plazma cGMP koncentráció nem feltétlenül alkalmas az értónus meghatározásában aktuálisan szerepet játszó NO mennyiségének nyomon követésére.

3. Éber, krónikusan kanülált vemhes nyúlban az uteroplacentaris perfusiós nyomás csökkentése rezisztencia típusú és csökkent perctérfogattal járó hypertoniát vált ki. A vérnyomás emelkedését valószínűleg nem angiotenzin-II okozza.

A prosztaglandinszintézist gátló és a só- és vízürítést csökkentő indometacin nagy dózisának a hatására az uteroplacentaris perfusiós nyomás csökkentésének hypertensiv effektusa tovább fokozható. Eszerint a praeeclampsiás súlyos hypertonia hátterében az uteroplacentaris ischaemia mellett esetleg más, járulékos – hypertoniahajlamot okozó – abnormalitások is közrejátszanak.

4. Vemhességben fokozódik a TXA_2 szintetikus analógjainak (U46619 és IBOP) szisztémás érszukítő és hypertensiv hatása. Az U46619 vascularis permeabilitást serkentő és nátrium-, valamint vízretentiót kiváltó effektusai is felerősödnek. Az U46619 és az IBOP vemhességben tapasztalt jelentősebb nagyvérköri vérnyomásemelő hatása a gyengült kisvérköri presszorhatással, valamint csökkent thrombocyta válaszkészséggel is magyarázható. Vemhes állatok pulmonalis arteriájában kisebb számú és kisebb affinitású TXA_2 receptor mutatható ki. Ez magyarázhatja a csökkent kisvérköri TXA_2- érzékenységet. A TXA_2 (és analógjainak) akut hatására nem vemhes állatokban pulmonalis hypertonia, intravascularis thrombocytaaggregáció, csökkent perctértfogat és *szisztémás hypotonia* lép fel. E hatások gyökeresen átalakulnak vemhességben úgy, hogy az ágens fohatása a szisztémás presszor hatás lesz. Eredményeink szerint tehát a TXA_2 terhességspecifikus hypertoniamediátor lehet.

5. Az L-típusú, feszültségfüggő Ca^{2+}-csatornát nyitó BAY K 8644 nagyvérköri vasoconstrictiós és hypertensiv hatása – a TXA_2 analógokhoz hasonlóan – vemhességben nem csökken, hanem nő. Az egyéb agonistákkal szembeni vascularis presszorérzékenység-csökkenés tehát sem az L-típusú, feszültségfüggő Ca^{2+}-csatornák zavarával, sem a simaizomsejtek Ca^{2+}-érzékenységének csökkenésével nem magyarázható. Sőt, a BAY K 8644 presszor hatásának vemhességi fokozódása felveti, hogy a terhességi hypertonia feltételezett mediátora esetleg éppen az L-típusú, feszültségfüőgo Ca^{2+}-csatornákat nyithatja meg. A BAY K 8644 fokozott nagyvérköri presszor hatása mellett egy másik, in vitro jelenség is arra utal, hogy vemhességben egyes sejtek és szövetek válaszreakciója fokozódik az Ca^{2+}-t hatékonyan mobilizáló ingerekre. A Ca^{2+} ionofór A23187 thrombocytaaktiváló effektusa vemhes nyulakból származó mintákban fokozott (miközben számos receptorspecifikus agonista hatása gyengül). Egyes terhességre specifikus betegségek kórélettani sajátságainak megértését elősegítheti a $[Ca^{2+}]_i$-t szabályozó, valamint a $[Ca^{2+}]_i$ által szabályozott mechanizmusok összehasonlítása.

II. rész

ÚJABB ADATOK A NITROGÉN-MONOXID SZEREPÉRŐL AZ ÉRTÓNUS SZABÁLYOZÁSÁBAN

2.1. BEVEZETÉS

A vascularis endothelben képződő NO a simaizomsejtekbe jutva aktiválja a szolubilis guanilát ciklázt, mely a cGMP szin-

tézis fokozódásához vezet. Az NO-cGMP rendszer fokozott aktivitása értágulatot és hypotoniát, csökkent aktivitása érszűkületet és hypertoniát válthat ki. Az NO igen rövid életidejű ágens, így képződésének mértékét a testnedvek NO_2 + NO_3 (NO_x) koncentrációja alapján próbálják megítélni. Ezért első kísérletsorozatunkban arra kerestünk választ, hogy a vizelettel ürített NO_x és cGMP mennyiség változásai tükrözik-e a fiziológiai szempontból hatékony mértékű NO-koncentráció-fokozódást?

A keringés-farmakológiai kutatás gyakran alkalmazza az altatott, akutan preparált kísérleti állatmodelleket. Az altatás és a kísérleti preparálás azonban megzavarhatja a vérnyomásszabályozást, egyebek között gyulladásos mediátorok képződése révén. Második kísérletsorozatunkban ezért azt vizsgáltuk meg, hogy eltér-e az NO-cGMP rendszer aktivitása és keringésszabályozásban betöltött szerepe éber, krónikusan kanülált és altatott, akutan preparált patkányok között?

Az endotoxin shock kialakulásában a vascularis NO-szintézis fokozódása szerepet játszik. Leggyakrabban altatott, akutan preparált és hím patkányt használnak az endotoxin shock kísérletes kutatásában. Ez valószínűleg nem véletlen, mert nőstény patkányban nem alakul ki vérnyomáscsökkenés az endotoxin olyan dózisának beadása után sem, mely hím állatokban néhány óra leforgása alatt több mint 50%-os letalitásúnak bizonyul. Ezért a harmadik kísérletsorozat tárgya az endotoxin shockot kiváltó és NO-szintézist indukáló hatásában esetleg fennálló nemi eltérések kimutatása volt.

2.2. MÓDSZEREK

A renalis és (vagy) a szisztémás értónust csökkentő NO-koncentráció fokozódást L-arginin, acetilkolin és nitroprussid nátrium infúzióval hoztuk létre. A diuresist különféle hatásmechanizmusú (tubularis támadáspontú) diureticumok adásával változtattuk meg. Az akut preparálás Inactin narcosisból, artériák és vénák kanülálásából, albuminoldat infúziójából, laparotomiából, a bal ureter kanülálásából és a bal vese decapsulálásából állt. Az endotoxint (E. coli, 055:B5, Difco) 0,4 mg/100 g dózisban, intravénás bolus formájában adtuk be. A vizelet és a plazma NO_x-koncentrációját Griess-reakcióval mutattuk ki. Az indukálható NO-szintetáz (iNOS) gén expressziójának vizsgálata RNS-izolálást követő reverz transzkripcióval és polimeráz láncreakcióval történt. Belső kontrollként a β-aktin génjének expressziója szolgált.

2.3. EREDMÉNYEK

1. A szervezetben zajló NO-szintézis megítélése nem feltétlenül helyes a NO stabil metabolitjainak (NO_x a vizelettel ürített mennyisége alapján, mert a NO_x a proximalis csatornában reabszorbeálódik. A proximalis reabszorpció akut csökkenésével vagy fokozódásával járó állapotokban az $U_{NOx}V$ fölé-, illetve alábecsüli az NO-szintézisben zajló egyidejű változásokat. Eredményeink arra is utalnak, hogy az NO intracellularis hírvivőjének, a cGMP-nek a vizelettel ürített mennyisége ($U_{cGMP}V$) nem feltétlenül követi a NO_x-ürítés változásának irányát.

2. Altatott patkányban végzett preparatív sebészeti beavatkozások – érkanülálások, idegen fehérje oldatának infúziója, laparotomia, elektrokauterizáció – nyomán, 2–4 óra elteltével iNOS-expresszióval és fokozott NO-termeléssel kell számolni. Az iNOS specifikus gátlószereivel meggátolható az akutan preparált állatok fokozódó NO szintézise. Az iNOS/β-aktin génexpressziós hányados nem preparált állatokban 0, akutan preparált állatokban 0,6 körüli értékű mind az aortafalban, mind a lépben. Euvolaemiás viszonyok között azonban az akutan preparált állatokban megjelenő iNOS-aktivitás nem vezet vérnyomás-csökkenéshez.

3. Endotoxin adás után 3–4 órával csak hím állatokban lép fel hypotonia és keringési elégtelenség. Nőstényekben nem változik a vérnyomás, bár az endotoxin hatására meginduló és iNOS eredetű NO-szintézis szignifikánsan nagyobb, mint hímekben. Ugyanakkor az aorta iNOS/β-aktin génexpressziós hányadosa csak hím állatokban fokozódik. A lépben kialakuló iNOS génexpresszióban nem volt a két nem között különbség. Orchidectomiával a hímek endotoxinnal szembeni reakciója a nőstényekben tapasztalthoz hasonlóvá vált, vagyis jobban nőtt az NO-szintézis, de keringési elégtelenség nem lépett fel. Feltételezhető, hogy az androgének lassítják az endotoxin macrophagok általi eltávolítását és a macrophagműködés lassúbb megindulását a viszonylag alacsony NO-szintézis is jelzi. A cardiovascularis rendszer endotoxin expozíciója elnyújtottabbá válik, és ez vezethet a lokális (cardiovascularis) NO-képzés fokozódásához és a következményes keringési elégtelenséghez.

3. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE (1990-2002)

1. *Losonczy Gy,* Mucha I. Uterine prostaglandin E_2 production and the blood pressure response to uteroplacental ischemia in the rabbit. in *Experimental Models in Obstetrics and Gynecology.* Romanini C, Garzetti GG, Tranquilli AL, Valensise H. Parthenon Publishing, Lancs, 1990, 53-57.
2. Mucha I, *Losonczy Gy*. Prostaglandin E2 and gestational hypotension in rabbits. *Prostaglandins* l990; 40: l43-l53.
3. *Losonczy Gy*, Walter J, Mucha I, Taraba I. Changes of arterial prostaglandin E2 during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:937-941.
4. *Losonczy Gy*, Brown G, Venuto R. Increased peripheral resistance during reduced uterine perfusion pressure hypertension in pregnant rabbits. *Am J Med Sci* 1992; 303:233-240.
5. *Losonczy Gy*, Mucha I. Potentiation of reduced uteroplacental perfusion pressure hypertension in pregnant rabbits. *Hypertens Pregn* 1993; 12:475-485.
6. *Losonczy Gy*, Mucha I, DiPirro J, Sweeney J, Brown G, Brentjens J, Venuto RC. The effect of pregnancy on the response to the TXA2/PGH2 analogue U466l9 in rabbits. *Am J Physiol* l993; 265, R772-780.
7. Sütő T, *Losonczy Gy*, Qui C, Hill C, Samsell L, Ruby J, Charon N, Venuto R, baylis C. Acute changes in urinary excretion of nitrite+nitrate do not necessarily predict renal vascular NO production. *Kidney Int* 1995; 48, 1272-1277.
8. Baylis C, Masilamani S, *Losonczy Gy*, Samsell L, Harton P, Engels K. Blood pressure and renal vasoconstrictor responses to acute blockade of nitric oxide: persistance of renal vasoconstriction despite of normalization of blood pressure with

either verapamil or sodium nitroprusside. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1135-1141.

9. *Losonczy Gy,* Singh JP, Schoenl M, Mucha I, Venuto RC. Pregnancy enhances the pressor response to thromboxane analogues in rabbits. *Am J Physiol 269, Regulatory Integrative* 1995; R720-725.
10. *Losonczy Gy*, Mucha I, Muller V, Kriston T, Ungvari Z, Tornoci L, Rosivall L, Renuto R. The vasoconstrictor effects of L NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, in pergnant rabbits. Brit J Pharmacol 1996; 118:1012- l0l8.
11. *Losonczy Gy*, Brown G, Venuto R. Pregnant or not pregnant systemic or pulmonary hypertension induced by thromboxane A2 and deficiency of prostaglandins. A hypothesis. Hypertens Pregn 1996; 15, 281-285.
12. *Losonczy Gy*, Bloch JF, Samsell L, Schoenl M, Venuto R, Baylis C. Impact of surgery on nitric oxide in rats: Evidence for activation of inducible nitric oxide synthase. Kidney Int 1997; 51:1943-1949.
13. *Losonczy Gy*, Brown G, Mucha I, Klocke R, Muller V, Merkely B, Tornoci L, Rosivall L, Venuto RC. Gestational resistance to the pulmonary vasoconstrictor effect of the TXA2 mimetic U466l9 a possible mechanism. *Am J Physiol 272, Regulatory Integrative* 1997; Rl734-l739.
14. *Losonczy Gy,* Rosivall L. A hypertonia kórélettana. *Háziorvos Továbbképzo Szemle* 1997; II. évf. 1. sz. 2-5.
15. Podjarny E, Baylis C, *Losonczy Gy*. Animal models of pre-eclampsia. *Seminars in Perinatology* 1999; 23, 2-13.
16. Kriston T, Venuto FC, Baylis C, *Losonczy Gy*. The haemodynamic and renal effects of U46619, a TXA2/PGH2 analog, in late pregnant rats. *Am J Physiol 276, Regulatory Integrative* 1999; 45: R831-837.
17. (=13). *Losonczy Gy,* Brown, G, Mucha I, Klocke R, Müller V, Merkely B, Tornóci L, Rosivall L, Venuto RC. Pulmonalis vascularis thromboxan érzékenység terhességben: kísérletes vizsgálatok. *Medicina Thoracalis* 52, 189-194, 1999.
18. Pacher P, Ungvári Z, Kecskeméti V, *Losonczy Gy.* Post-partum prolongation of the atrial repolarization in rabbits. Acta Physiol Scand 1999; 166, 1-5.
19. *Losonczy Gy,* Kriston T, Szabó A, Müller V, Harvey J, Hamar P, Heemann U, Baylis C. Male gender predisposes to development of endotoxic shock in the rat. Cardiovasc Res 47, 183-191, 2000.
20. Venuto R, Brown G, Schoenl M, *Losonczy Gy.* Enhanced vascular effects of the Ca^{2+} channel agonist Bay K 8644 in pregnant rabbits. Am J Physiol 2002; 282, R952-959.

4. IDÉZETT ELŐADÁSKIVONAT

1. *Losonczy Gy*, Sweeney J, Brentjens J, Venuto RC. Platelet function during rabbit pregnancy. Hypertens Preg 1993; 12, 246A (abstract)

Kongresszusi beszámolók

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2):131–142.

Beszámoló a Gyermeknephrologiai Szekció 2003. évi tudományos üléséről

A Gyermeknephrologiai Szekció idei tudományos ülését március 11-12-én Pécsett tartotta. A tavalyi, seregélyesi konferenciát követően a tagságtól kapott pozitív visszajelzések kapcsán döntött úgy a vezetőség, hogy a konferenciát idén is kétnapos, összevont formában rendezi meg.

Az összevont ülésen egyes munkacsoportok eredményeinek ismertetése mellett felkért, továbbképző előadások is szerepeltek. A főtémák az idült veseelégtelenség, a haemolyticus uraemiás szindróma, a congenitalis nephrosis voltak. Emellett természetesen szabadon választott témakörben is elfogadtunk előadásokat.

A kongresszus vendége volt *Kakuk György* professzor, aki részletes – és gyermeknephrologusok számára igen tanulságos - áttekintő képet adott az akcelerált arteriosclerosishoz vezető mechanizmusokról uraemiában.

Külföldi vendégelőadónk volt *Corinne Antignac* professzor, témájának egyik legelismertebb képviselője, Párizsból, aki a congenitalis nephrosis-szindrómával kapcsolatos legújabb molekuláris genetikai kutatásairól számolt be. Vendégelőadó volt továbbá *Berndt Zimmerhackl* professzor Innsbruckból, aki a nemzetközi összefogással megvalósított, gyermekkori haemolyticus uraemiás szindrómával kapcsolatos kutatási eredményeiről számolt be.

Az igen gondosan összeállított tudományos és társasági program, a nagyszámú előadás (összesen harminchárom), a rekordszámú résztvevő (köztük a hazai felnőtt nephrologia néhány prominens személyisége, neves külföldi vendégelőadók), a hallgatóság aktivitása, vitakészsége és kitartása *Sulyok Endre* professzor és csapata szervezőmunkáját dícséri.

Az esti társasági együttlét kitűnő fórumot biztosított a kötetlen beszélgetéseknek, tág teret nyújtva a gondolatok szabad áramlásának. Biztos vagyok benne, hogy kongresszusunk emlékezetes marad, és előképül szolgál a következő években rendezendő hasonló találkozókhoz.

Dr. Reusz György
A Szekció főtitkára

1.

Infantilis nephrosis-szindróma esete

Bajusz I[1], Tóth V[1], Losonczi K[1], Sólyom E[2], Lombay B[3], Degrell P[4], Szabó L[1].
Borsod M. Kórház Gyermek Eü. Központ, Nephrologia[1], III. Gyermekosztály[2], Radiológia[3], Miskolc,
Pécsi TE, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum[4], Pécs

4. terhességből, 2. élő gyermekként, 2600 g-mal született. Terhességi ultrahang kétoldali veseeltérést mutatott, polycystás vesének tartották. Megszületés utáni vizsgálatok a kétoldali polycystás vesét támasztották alá, mérsékelt coarctatio aortae-val, hypertonia nélkül és VSD is felmerült. Egyéves életkorig haspuffadás, hepatosplenomegalia, változatlan szívzörej jellemezte a klinikai képet. Vérnyomása, vesefunkciós értékei normális tartományban voltak, vizelet is negatív volt, somaticusan kielégítően fejlődött. 18 hónapos korában kifejezett oedemával, proteinuriával, hypertoniásan került felvételre a kórházba. Hypoproteinaemiája kifejezett volt, szekunder hyperlipidaemiával. 60 mg/m^2 4 hetes szteroidkezelésre a 2. héten proteinuria csökkent, de az alternáló 35 mg/m^2, másnaponta kezelésre áttérve, proteinuria meghaladta a nephrosis határt. Vesebiopsiát terveztünk, de a szülő együtt nem működése miatt erre nem került sor. Cytostaticus kezelést, majd eredménytelensége után immunmoduláló cyclosporin-kezelést indítottunk, s egy évig folytattuk. Antihypertensiv gyógyszeres kezelés mellett a gyermek vérnyomása uralható volt. 4 éves korában csökkenő veseműködés, emelkedő retentiós értékek. Komplex konzervatív kezelés hatására a veseműködés romlása lassult. 3 éves szoros konzervatív kezelés mellett elérhető volt a coarctatio ballontágításába való beleegyezés, majd a vesebiopsia elvégzése, mely atípusos infantilis nephrosis-szindrómának felelt meg. Sajnos fél évvel később a peritonealis dialízist is el kellett indítanunk.

2.

Hyperurikaemia megelőzése és kezelése Fasturtec®-kel akut leukaemiában, illetve NHL miatt cytostaticus terápiában részesülő gyermekekben (előzetes eredmények)

Bárdi E[1], Szegedi I[1], Udvardi E[2], Kiss Cs[1], Rényi I[3]
DEOEC Gyermekklinika[1], Sanofi-Synthelabo Hungary Rt.[2],
Semmmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika

Nagytömegű sejt spontán, illetőleg radio- vagy cytostaticus terápia miatt bekövetkező pusztulása a tumorlízis szindrómának (TLS) nevezett anyagcserezavarhoz vezet. A TLS életveszélyes szövődmény: hyperphosphataemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia és hyperurikaemia, mely végül dialízist igénylő akut veseelégtelenséghez vezet. TLS-t elsősorban ALL-ben és magas malignitású NHL-ben, Burkitt-lymphomában észleltek.

A hyperurikaemia és a TLS okozta morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében fenti betegcsoportokban gyakran már a kemoterápia megkezdése előtt profilaktikus kezelést kezdenek allopurinollal, erőteljes hidrálással és vizeletalkalizálással. Az allopurinolt tartalmazó standard kezelés ellenére mind az irodalmi adatok, mind saját beteganyagunkon szerzett tapasztalat szerint az ALL-s betegek 4%-a és a Burkitt-lymphomás betegek 10–40%-a szorul dialízisre.

Jelen nyílt, prospektív, multicentrikus, fázis IV vizsgálat során az újonnan kifejlesztett rekombináns, genetikailag módosított *Saccharomyces cerevisiae* törzs által termelt, urát-oxidáz enzim TLS-re kifejtett hatását vizsgáltuk. A vizsgálat célja a veseelégtelenség megelőzése volt a TLS szempontjából fokozottan veszélyeztetett gyermek körében.

A vizsgálat során 2002 augusztusa és 2003 januárja között 12 újonnan diagnosztizált és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegeket 5 napon keresztül 0,2 mg/tskg dózisú rasburicase (Fasturtec®) infúzióval kezeltük. A kezelés alatt naponta, valamint a 6., 7. és 12. napon a következő vizsgálatokat végeztük el: fizikális vizsgálat, teljes vérkép, vesefunkció, LDH. A Fasturtec®-kel kezelt betegek adatait klinikánkon korábban hagyományos kezelési módban részesülő, a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek adataihoz hasonlítottuk.

A Fasturtec®-kel kezelt betegek életkor és nem szerinti megoszlása nem különbözött szignifikánsan az allopurinollal kezelt csoportétól.

A kezdeti fvs-számok átlaga 107 G/l volt a rasburicase- és 124 G/L volt az allopurinol-csoportban. A rasburicase-zal kezeltek között nem fejlődött ki TLS és egy beteg sem igényelt dialízist a nagyfokú tumorszétesés ellenére, melyet a magas LDH (max: 9760 U/l), P (max: 2,33 μmol/l) és húgysavszint (max: 1059 mmol/l) jelzett. A húgysavszint gyorsan normalizálódott, 4 órával az első infúzió után. A szérumkreatininszint a normáltartományon belül maradt mind a Fasturtec®-kezelés alatt, mind az után követési időszakban (max: 89 mmol/l). Ezzel szemben az allopurinol-csoportban 5 gyermeknél észleltünk átmeneti kreatininszint-emelkedést, a maximum 320 mmol/l volt, és 1 beteg hemodialíziskezelést igényelt. A tumorszétesést jelző húgysav (max: 785 μmol/l), P (max: 3,33 μmol/l) és LDH (max: 20560 U/l) értékek 10–14 napig magasak maradtak.

A rasburicase-kezelést egy gyermeknél sem kellett felfüggeszteni toxikus vagy allergiás mellékhatás miatt.

A rasburicase biztonságosan és nagyon hatékonyan előzi meg a TLS-t a gyermekkori ALL és NHL betegekben.

A vizsgálatot a *Sanofi-Synthelabo* támogatta.

3.

Vacterl-szindrómás beteg – csapatmunka sikere

Bereczky J
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

Osztályunk beteganyagában a Vacterl-szindróma nem túl gyakori, különösen nem krónikus veseelégtelenséggel szövődve. Kezelésében a győri kórház több osztályán kívül (szülészet, neonatalis intenzív centrum, gyermek intenzív osztály, gyermeksebészeti osztály, csecsemőosztály, gyermeknephrologiai, endocrinologia, konduktor, dietetikus), a budapesti I. sz. Gyermekklinika intenzív osztálya és veseosztálya, valamint a Törökbálinti Tüdőgyógyintézet gyermekpulmonologiai osztálya vett részt ezidáig.

M.A. 2000. 05. 07-én 37. gestatiós héten 3120 g-mal sectióval született. In utero ultrahangvizsgálat bal oldali hydronephrosist jelzett. Megszületésekor derült fény oesophagus- és anusatresiájára. Műtét előtti vizsgálatokkal – a társuló fejlődési rendellenességek miatt – Vacterl-szindrómát diagnosztizáltunk.

1 napos korában sikeres oesophagusanastomosist végeztek, tracheafistula zárásával. A magas anusatresia és urethrastrictura miatt pedig colostoma és vesicocutaneostomia kialakítása történt.

7 hetes korában urosepsis kapcsán anuriássá vált. Tenkhof-katéter behelyezése után peritonealis dialízist kezdtünk és az I. sz. Gyermekklinikára helyeztük át. Itt állapota stabilizálódott, de anuriás maradt. A *Fresenius* céggel kórházunk egyedi szerződést kötött a dialízis folytatására és csecsemőosztályunkra felvettük.

3 hónapos korban, 5 hetes dialízis után, vizeletelválasztása újra megindult, a dialízist meg tudtuk szüntetni, bár krónikus veseelégtelen maradt. Örömünk nem tartott sokáig, mert egymás után újabb és újabb szövődmények léptek fel: bal oldali vena iliaca thrombosis, urosepsisek, a colostomán előesett bélszakaszok vérzése. Ezek miatt többször történt altatásban bélrepositio, illetve a két oldali hydronephrosis miatt mindkétoldali ureterocutaneostomia. A csecsemő mindezen megpróbáltatásokat jól tűrte, lassan, de egyenletesen fejlődött, vesefunkciója nem romlott.

8 hónapos korától jelentkeztek egyre gyakrabban újabb és ijesztő, stridoros légzéssel járó rosszullétei, melynek során több alkalommal szívműködése is leállt, komplett reanimatiót igényelt, néhány alkalommal 1–2 napig tartó gépi lélegeztetést is. Bronchoscopiával 80%-os tracheaszűkületet és nagy-

fokú tracheomalatiát találtunk. Ekkor fordultunk *Márialigeti Tivadar* főorvoshoz, aki stentet helyezett a főhörgőbe. A csecsemő fejlődése ezután látványosan meggyorsult, testileg, szellemileg sokat fejlődött, rosszullétei megszűntek. Konduktor és pszichológus foglalkozott vele, ápolóit megismerte, szeretettel követelte. Osztályunkon tanult meg járni, beszélni.

Ápolásának sokrétű feladatait a szülők fokozatosan megtanulták, így másfél éves korában haza tudtuk engedni. Azóta kórházban csak kétszer kezeltük légúti hurut miatt. Nephrologiai gondozásra havonta jönnek, vesefunkciója kicsit romlott, szérumkreatininszintje 200 mmol/l körüli. Transzfúzióra az Eprex adagolása óta nem szorult. 2 éves korától növekedési hormont is kap.

Ez év tavaszán tervezik a tracheastent eltávolítását. Ezután lehet tervezni a végleges anus kialakítását és a vesico-, ureterocutaneostomák lehetséges megszüntetését. Természetesen a vesetranszplantációra is fel kell készítenünk a gyermeket és szüleit.

4.

IgA-nephropathia Crohn-betegségben

Degrell P[1], Horváth M[2], Gelencsér E[3], Kovács Z[4], Nagy J[1]

PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum[1], Gyermekklinika[2], Pécs
„Kaposi Mór" Megyei Kórház Kaposvár Csecsemő- és Gyermekosztály[3], Pathologiai Osztály[4], Kaposvár

Az IgA-nephropathia (IgA-NP) világszerte a primer glomerulonephritisek egyik leggyakoribb formája. Ennek a kórképnek diagnosztikai kritériuma a dominálóan IgA lerakódása a glomerulusokban, elsősorban a mesangiumban. A primer IgA NP oka mindmáig ismeretlen. A szekunder IgA NP hátterében leggyakrabban, az esetek kb. 40–45%-ában májcirrhosis áll, de leírták mind a secretios mucosa betegségei – coeliakia, Crohn-betegség, mind krónikus légúti infectiók és gyulladások kapcsán is. A Crohn-betegségnek többféle renalis szövődménye lehet: 1. A környezetre terjedő gyulladásos elváltozások következményei, pl. ureterobstructio vagy fistulák (ureterbe, húgyhólyagba). 2. A metabolikus károsodás következménye a nephrolithiasis. 3. Különböző glomerulonephritisekkel (GN) társuló előfordulását is leírták, elsősorban membranosus és mesangiocapillaris glomerulonephritisszel, sokkal ritkábban IgA NP-vel. 4. A gyulladás kezelésére használt gyógyszerek interstitialis nephritist okozhatnak. 5. Ritkán amyloidosis alakul ki.

Esetünk: A 13 éves leány beteg anamnézisében 1/2 éve ismert végbéltáji fájdalom, majd váladékozás szerepel. Az elvégzett vizsgálatok perianalis fistulát igazoltak. A colonoscopiás vizsgálat a flexura lienalis területében és a rectumban aphthosus képleteket, és a rectumban fistulanyílást mutatott, körülötte ulceratióval. A makroszkópos kép alapján Crohn-betegség vetődött fel, melyet a kórszövettani vizsgálat igazolt. A beteg súly- (25 kg) és hossz- (136 cm) fejlődésbeli elmaradást mutatott. Laboratóriumi eredményei közül: süllyedés: 90 mm/óra, vashiányos anaemia (hgb: 107 g/l, htc: 32,4%, Se-Fe: 4,1 mikroM/l, transzferrin 151 g/l). Kreatininclearence: 54 ml/min/1,73 m^2. IgA-értéke extrém fokban emelkedett: 11,9 g/l. A fentiek mellett makro- és mikroszkópos haematuriát észleltünk. A fistulographia során a húgyhólyag és a bél között összeköttetés nem volt látható. Vesebiopsiát végeztünk, melynek vizsgálata IgA-nephropathiát mutatott. Kombinált kezelés (Medrol 2 mg/kg, Imuran 2 mg/kg, Pentasa 3 x 1) mellett állapota javult, haematuriája megszűnt. Se-IgA 4,5 g/l- re csökkent.

Esetünkben a Crohn-betegség ritkább, a vastagbélben megjelenő változata alakult ki. Szokatlan a szérum-IgA magas szintje, mely Crohn-betegségre nem, de IgA NP-re jellemző. Ismert, hogy az IgA NP-ben a macro- és microhaematuriás attakok gastrointestinalis infectiók és azok exacerbatiója után is jelentkezhetnek. Esetünkben a Crohn-betegség miatt bevezetett kezelés mellett a haematuria megszűnt. Ez a két betegség közötti ok-okozati összefüggésre utalhat. Több szerző szerint valószínű, hogy a gyulladásos bélbetegségekben gyakrabban alakul ki IgA NP, mint ahányszor felismerésre kerül. Ezért is fontosnak tartjuk az ilyen esetek utánkövetését, ismertetését.

5.

Association between HSP-72 gene polymorphism and acute renal failure in very low – birth weight infants

Fekete A, Treszl A, Vannay Á, Tulassay T, Vásárhelyi B
Research Laboratory of Pediatrics and Nephrology of I. Dept. of Paediatrics and Hungarian Academy of Science Semmelweis University

Objective: Elevated heat shock protein (HSP)-70 levels have been thought to have a protective effect against various cytotoxic factors, such as hyperthermia, ischemia and infection. Previous studies showed an association between several autoimmune diseases and G^{1267} variant of coding region of HSP-72 gene. The presence of G allele was suggested to predispose for accumulation of denaturalized protein and altered self tolerance. The aim of our study was to investigate the role of HSP-72 gene polymorphism as a contributor to genetic susceptibility of the acute renal failure (ARF) in very-low-birth weight (VLBW) infants.

Patients and Methods: 40 VLBW infants with ARF and 90 without ARF were enrolled into the study (gestational age 28.9±3.3 wk; birth weight: 1170±240 g). The presence of HSP-72 $A^{1267}G$ genetic variants was analyzed from dried blood samples by polymerase chain reaction and restriction length fragment polymorphism methods.

Results: The homozygous carriers of G allele were 15/36 in ARF and 19/94 in non-ARF infants ($P<0.05$). The ratio of homozygous carriers of A allele (2/36 vs. 5/94) and heterozygous carriers of AG alleles (19/36 vs. 70/94) did not differ between the groups of patients.

Conclusion: We found significant association of HSP-72 G^{1267} alleles with ARF in Hungarian VLBW infants. This suggests that the cell response of the homozygous carriers of GG might be impaired and these patients might be therefore less protected against perinatal stress factors leading to ARF.

6.

HUS sajátos klinikai manifesztációja (?)

Györke Zs, Degrell P, Török V, Nagy J, Sulyok E
Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház
PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum

A HUS D+ és D- formáit szokás elkülöníteni, azonban az atípusos, D- csoport is rendkívül változatos klinikai lefolyásával és szövettani megjelenési formáival találkozhatunk. Esetünkkel erre szeretnénk a figyelmet felhívni.

14 éves fiúbetegünket haematuria miatt közel 1 évig más intézetben vizsgálták és gondozták, lithiasis gyanújával. Az időnként makroszkópos és perzisztáló mikroszkópos haematuria okának tisztázása céljából került osztályunkra. A főleg dysmorph vvt-eket tartalmazó üledéklelet, vizelet-FDP-pozitivitás és mérsékelten csökkent komplementértékek alapján haematuriájat elsősorban glomerulonephritises eredetűnek tartottuk, és IgA-nephropathia gyanújával vesebiopsiat végeztettünk. A hisztológiai lelet immunpatogenetikai glomerulonephritist kizárt, HUS-TTP-re jellemző microangiopathiát igazolt. Gondozásunk során ismételten microhaematuriát, haemoglobinuriát észleltünk, de a haemolysisre utaló laborparaméterek negatív eredményt adtak, vesefunkciója mindvégig megtartott volt. Nagy dózisú E-vitamin és halolajkapszula adására a haematuriás és haemoglobinuriás epizódok száma és intenzitása csökkent, de nem vált tünetmentessé. A negatív vesefunkciós és immunszerológiai leletek birtokában egy év múlva a vesebiopsiát megismételtük, amely a korábban leírt microangiopathiás elváltozások csaknem teljes resolutióját mutatta.

A nem jellemző klinikai lefolyás és laborparaméterek ellenére a HUS-TTP-re jellemző hisztológiai lelet alapján a kórképet az atípusos HUS sajátos megnyilvánulási formájának tekintjük.

7.

Congenitalis nephrosis-szindrómáról, eseteink kapcsán

Kiss É[1], Barabás A[1], Jung J[2]
2. sz. Gyermekklinika[1], Kórbonctani Intézet[2]
Marosvásárhely

A congenitalis nephrosis-szindróma (CNS) ritka rendellenesség, az összes gyermekkori nephrosis-szindróma (NS) 1,5%-a *(Habib és mtsai).* A CNS és a csecsemőkori NS osztályozása *Rapola J.* adatai alapján (1987) a következő:

- Idiopathiás:
  - Finn típusú CNS
  - Diffúz mesangialis sclerosis
  - Más glomerularis betegség
- Szekunder:
  - Congenitalis syphilis
  - Egyéb perinatalis infectio (TORCH)
- CNS, mint fejlődési rendellenesség társtünete:
  - Drash–Denys-syndrome,
  - Idegrendszeri fejlődési rendellenesség és nephropathia,
  - Nail–Patella-syndrome.

Leggyakoribb a finn típusú CNS, primer autoszomális recesszív örökletes betegség.

A szerzők 5 finn típusú CNS-esetük kapcsán ismertetik a kórkép klinikai, laboratóriumi, szövettani jellegzetességeit, a praenatalis diagnózis lehetőségét, és hangsúlyozzák a komplex kezelés szükségességét, amely a prognózis meghatározója.

Mind az 5 eset fiú újszülött volt és volt 2 testvérpár közöttük. Az első testvérpár egészséges szülők 2. és 3. terhességéből, időre, 1 év különbséggel született. A placenták nagyok és oedemásak voltak, az újszülötteket asphyxia miatt reanimálni kellett. A NS emelkedett urea- és kreatininszinttel társult, 2 hetes korukban bronchopneumonia miatt exitáltak.

A második testvérpár egészséges szülők 2. és 3. terhességéből, koraszülöttként, 4 év különbséggel született. A placenták nagyok és oedemásak voltak. Substitutiv kezeléssel 1 és fél éves korukig éltek. Bronchopneumonia és szívelégtelenség volt a halál oka.

Az 5. CNS, hypothyreosisban szenvedő, euthyrox kezelés alatt álló anya, időre született első gyermeke volt. A CNS, aspiratiós pneumonia, subarachnoidalis vérzés, emelkedett urea, kreatininszint és fokozatosan kialakuló anuria következtében 5 hetes korában exitált.

Négy esetben történt szövettani vizsgálat, amely alátámasztotta a finn típusú CNS-t (1 esetben a szülők nem egyeztek bele a vesebiopsiába és a boncolásba sem).

Tanulságként a szerzők hangsúlyozzák az irodalomból is ismert tényt, hogy a finn típusú CNS főleg Finnországban és a Skandináv országokban fordul elő halmozottan, de a mi földrajzi zónánkban is előfordulhat.

Hiba volt a testvérpárok esetében a második terhesség alatt az alfa-fetoprotein-meghatározás elmulasztása.

A sikeres kezelés csak dialízis és vese transzplantációval oldható meg.

8.

HUS vesetranszplantációt követően

Langer R[1,2], Kahan BD[2]
SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika[1], Budapest,
Div. of Immunology and Organ Transplantation UT-Houston Medical School[2]

Ciclosporin/sirolimus/szteroid immunsuppressiv protokollal kezelt vesetranszplantált betegeink 1,5%-ánál (672/10) alakult ki haemolyticus uraemiás-szindróma (HUS). Retrospektív klinikai tanulmány keretében vizsgáltuk a lehetséges prediszponáló faktorokat és a terápiás konzekvenciákat.

Két betegcsoportot kezeltünk ciclosporin-sirolimus bázisimmunsuppressióval 1-212 hónapig (átlag: 25,0±26,4, közép: 18,1) görbe alatti koncentrációt (AUC; n=412 beteg) vagy mélyszintet mérve (C0; n=260 beteg).

A 10 érintett betegből hétnek volt glomerulopathiája alapbetegségként (ebből 4 IgA-glomerulonephritis). Valamennyi

esetben a vérkenetben fragmentocyták látszottak a haemolysis jeleként, thrombocytopenia (nadir: 35 000±19 600/mm^3), emelkedett laktát-dehidrogenáz (1697±1427 IU) és szérum kreatinin (2,05±1,52 mg/dl diagnózis előtti értékről 5,13±2,43 mg/dl volt detektálható. A de novo HUS kapcsán hét betegnél észleltünk súlyos kísérő jelenségeket: akut rejectiót 5 esetben (2 betegnél azt megelőzően, 3-nál pedig azzal együtt), egy-egy esetben pedig Herpes simplex infectiót, illetve pancolitist. A napi szteroid dózis és az immunsuppressiv gyógyszermélyszintek az előirányzott értékek felett voltak a diagnózis felállításánál.

Terápiás beavatkozásként 10-ből 9 esetben a ciclosporin elhagyását (6 esetben csak átmeneti jelleggel) és valamennyi esetben a sirolimus elhagyását alkalmaztuk (3 betegnél csak átmenetileg). OKT3 alkalmazására volt szükség 3 esetben rejectio miatt és plazmaferezisre 5 betegnél. 24 héttel a diagnózist követően 10-ből 9 beteg rendelkezik jól működő vesével (átlag kreatinin: 1,6±0,59 mg/dl). Egy beteget vesztettünk el a vesefunkció rendeződése után refrakter thrombocytopenia, Aspergillus-infectio és MOF következtében a graftectomia ellenére.

Kezdeti tapasztalatunk azt sugallja, hogy az időben korlátozott és reversibilis de novo HUS ritkábban és enyhébb formában jelentkezik a sirolimus bázisimmunsuppressiójú betegeknél.

9.

Enuresis nocturna rendhagyó esete

Martyn M[1], Bernát I[2], Blatniczky L[1]
Budai Gyermekkórház és Rendelőintézet[1],
Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Alvásdiagnosztikai és Terápiás Centrum[2]

Vizsgálat célja: Obstructiv alvási apnoe (OSAS) során az extrém módon ingadozó intrathoracalis nyomás vena cavákra kifejtett hatása fokozott pitvartelődéshez, másodlagosan megnövekedett atrialis natriureticus peptidelválasztáshoz vezet. Ez utóbbi hatására a hólyagba kerülő vizelet volumene megnő, nycturia, enuresis nocturna jelentkezhet. Jelen munkánkban esetismertetés kapcsán hívjuk fel a figyelmet az enuresis és OSAS eddig kevéssé vizsgált kapcsolatára.

Beteganyag és módszer: B.Á. 13 éves betegnél primer enuresis nocturnát diagnosztizáltunk. A szokványos kivizsgálás során alacsony reggeli vizeletfajsúlyt (1013), valamint magas hematokritértéket találtunk (0,56) enyhén emelkedett vérnyomás mellett (átlagosan 130/85). A megszokott terápiák hatástalansága, valamint az anamnesztikus adatok és tünetek OSAS gyanúját vetették fel, emiatt alvásdiagnosztikai centrumban diagnosztikus polysomnographiás vizsgálat történt. Ezt megelőzően adenotonsillaris hypertrophia kizárásra került.

Eredmények: A vizsgálat súlyos OSAS-t igazolt 33/h apnoe, 40/h arousal indexszel. A minimum oxigénsaturatio 74%-os, az átlag oxigénsaturatio 91%-os volt.

Ezt követően folyamatos pozitív nyomású, ún CPAP terápia titrálására került sor. Ennek kapcsán 8 vízcm-es nyomás mellett a fenti respiratiós minta rendeződött, alvásfragmentáció megszűnt. Aktuálisan kb. 3 hónapos CPAP-próba jellegű használat mellett klinikai tünetmentesség alakult ki.

Következtetés: Szerzők az enuresis ritka formáját ismertetik. Az eset jelentősége kettős. Egyrészt felhívhatja a figyelmet nehezen kezelhető 10 évesnél idősebb enureticus gyermekeknél a gondosabb anamnézis felvételre, másrészt egy aluldiagnosztizált, de számos vascularis szövődménnyel járó kórképre.

10.

Subvesicalis obstructio – terápia és prognózis

Mättyus I, Verebély T, Kálmán A, Kis É, Várkonyi I, Jánvári L
SE I. sz.Gyermekklinika, Budapest

Célkitűzés: Az elmúlt 10 év folyamán subvesicalis obstructio miatt klinikánkon kezelt betegek kórtörtének feldolgozásával e súlyos húgyúti malformatio napjainkban alkalmazott kezelésének eredményességét kívántuk megítélni.

Betegek, módszer: 30 újszülött, illetve csecsemőkorban diagnosztizált subvesicalis osbtructio miatt az SE I. Gyermekklinikán kezelt beteg kórlefolyását követtük.

Eredmények: 23 esetben a diagnózis intrauterin született, a többi 7 beteg közül hatnál az első hónap folyamán. 8 betegnél primer billentyűresectiót végeztünk, 15 esetben történt valamilyen szintű vizeletdiversio, 6-nál tartós katéterrel biztosítottuk a vizeletelfolyást és a billentyűdescructióját. A későbbiekben a stomazárásokon kívül 6 esetben végeztünk ureterreimplantációt. 21 beteg esetén jelentkezett húgyúti fertőzés. Mindegyik gyermek tartós antibakterialis profilaxisban részesült. A 30 betegből 3 exitált, 4 uraemiás, 10-nek vannak különböző, az alapproblémával összefüggő panaszai, és 13 tekinthető panaszmentesnek.

Következtetések: A subvesicalis obstructio a korai (többnyire intrauterin) diagnózis, a korán megkezdett terápia és az egyre fejlettebb műtéttechnika ellenére még jelenleg is számos esetben kedvezőtlen prognózissal jár. Ennek oka a vesék és húgyutak irreversibilis intrauterin károsodása, dysplasiája.

11.

Szokatlan kórokozó etiológiai szerepe gyermekkori tubulointerstitialis nephritisben

Meichelbeck K, Gombos É, Molnár E
Heim Pál Kórház, Budapest

Három súlyos, azotaemiával járó tubulointerstitialis nephritis esetét ismertetjük. (Két lány: 13, illetve 15 évesek és egy fiú 15 éves).

Betegeink magas lázzal elesett állapotban , kifejezetten magas gyulladásos paraméterekkel súlyos beteg benyomását keltő állapotban kerültek felvételre.

Mindhárom esetben jellemző volt a pyuria, mikroszkópos haematuria, szokványos tenyésztéssel negatív vizelet bakteriológiai lelet, emelkedett szérumkreatinin és emelkedett vizelet béta-2-mikroglobulin-szint. Egyik esetben statikus vesescintigraphián durván inhomogén aktivitásfelvétel ábrázolódott mindkét vesében.

A tubulointerstitialis nephritis diagnózisát felállítva kiegészítő vizsgálatokat kértünk, köztük mycoplasma , urealplasma kimutatást, illetve harmadik betegünknél tenyésztést. A vizsgálatok a mycoplasma-, ureaplasma-infectiot igazolták.A célzott Rulid, Doxycyclin és Sumamed kezelés hatására az addigi terápiarezisztens infectio gyógyult, azotaemia megszűnt. Egy betegünknél az infectio recidivált, itt újabb Sumamed-terápia után következett be gyógyulás.

Eseteinkkel szeretnénk felhívni a figyelmet a következőkre:

1. Steril pyuriánál gondolni kell a mycoplasma-, ureaplasma-infectióra is. Ez a kórokozó a szokványos módon nem tenyészthető. Szobahőmérsékleten néhány óra alatt elpusztul.A mintavétel és körülményei is meghatározottak.
2. Az infectio recidiválhat, tehát a betegek ellenőrzése szükséges.
3. A serdülőknél az esetleges szexuális partner kezelése is ajánlott.
4. Lányok esetében fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a későbbiekben terhesség kapcsán szűrővizsgálat történjen, ha az anamnézisben mycoplasma-ureaplasma infectio szerepel.
5. Az ureaplasma és a mycoplasma *nem csak* gynaecologiai és urológiai kórképekben, valamint perinatalis infectiókban szerepel etiológiai tényezőként, hanem az akut tubulointerstitialis nephritisben is !

12.

Nephrosis-syndroma elsőfokú unokatestvérekben

Nagy B[1], Török V[1], Györke Zs[1], Harangi F[1], Degrell P[2], Nagy J[2], Sulyok E[1]
Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház[1],
PTE ÁOK II.sz. Belklinika és Nephrológiai centrum[2]

A szerzők két fiú unokatestvér esetét ismertetik, akiknél nephrosis-syndroma alakult ki 11, illetve 16 hónapos korban.

Klinikailag mindkét eset szteroidrezisztensnek bizonyult, de immunsuppressiv terápiával sikerült remissziót elérni. Az egyik gyermeknél szövettanilag IgM-nephropathia igazolódott, és a diagnózis óta eltelt 2,5 évben ötször fordult elő relapszus. A másik esetben a szövettan minimal change morfológiát mutatott focalis sclerosisra gyanús elváltozásokkal.

Előadásunkban összehasonlítjuk a két kórtörténetet és a szövettani vizsgálatok, valamint a betegség családi halmozódása miatt elvégzett HLA-tipizálás eredményeit.

13.

Atípusos hemolyticus uraemiás szindróma Klinikopatológiai megbeszélés

Reusz Gy, Kaszás I, Szabó J, Sallay P, Remport Á, Tulassay T.
Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika, Transplantációs Klinika, Margit Kórház, Pathológia

A haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) a fejlett országokban az akut, csecsemő-kisdedkori veseelégtelenség egyik leggyakoribb oka. Az ún. típusos HUS általában jó prognózisú, a primer noxa megszűntét követően több-kevesebb maradványtünettel, de gyógyuló megbetegedés. Az atípusos HUS gyakran krónikus, recidívákkal tarkított lefolyást mutat, gyakran vezet végstádiumú veseelégtelenséghez. Jellemző a társuló, súlyos hypertonia.

Szerzők egyéves korában atípusos hemolyticus uremiás szindrómában (HUS) megbetegedett kisfiú esetét ismertetik. Anamnézisében néhány napos láz szerepelt, enteritise nem volt. Haemolyticus epizódjai kezdetben hetente, majd havonta, 2 havonta jelentkeztek. Néhány hét alatt terminalis veseelégtelenség állapotába került, peritonealis dialíziskezelésre szorult, melyet több mind 3 éven keresztül folytattak.

Az elvégzett vizsgálatokkal etiológiai okot igazolni nem tudtak (infetio: E. coli O167: H7, Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Verotoxin: negatív; örökletes megbetegedés: H faktor: normális, vW faktor normális).

A peritonealis dialízis során a veseelégtelenség számos szövődménye kialakult: anaemia miatt ismételt transzfúzióra szorult, hyperhydratio miatt hypertonia, hypertensiv encephalopahtia alakult ki, convulsióval, cardialisan többször dekompenzálódott, CAPD mellett peritonitisei voltak.

Négyéves korában cadaver donor transzplantáción esett át. Az átültetett vese kezdetben jól működött, majd a 3. posztoperatív naptól a HUS szövettanilag igazolt recidíváját észleltük, ami végül a graft elvesztéséhez vezetett. A graftectomiát követően ismét CAPD kezelésben részesült, majd peritonitis és a megelőző immunsuppressio következtében kialakult uralhatatlan sepsis következtében a beteget elvesztették.

Az eset megbeszélése kapcsán az atípusos HUS kialakulásának lehetséges mechanizmusait, a graftbiopsia megítélésének differenciáldiagnosztikai nehézségeit, illetve a rekurráló atípusos HUS gondozásának problémáit tárgyalják.

14.

A cytomegalovírus-infectio lehetséges vesekárosító szerepe hypoxiás újszülöttekben

Streitman K, Talosi Gy, Nagy A, Endreffy E
SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

Cél: A magzatok és az újszülöttek érzékenyen reagálnak a vírusfertőzésekre, feltehetően a cytomegalovírus- (CMV) infectióra is.

Beteganyag és módszerek: 103 változó mértékben hypoxiás újszülöttet vizsgáltunk CMV-infectio irányában, akiknél feltehető volt intrauterin fertőzés lehetősége. Vizelet- és vérmintavétel történt az első életnapon, valamint a 3. életnapon. A vérből vese- és májenzim-meghatározásokat végeztünk a szokványos laboratóriumi módszerekkel.

A vizelet mintákból CMV-kimutatásokat végeztünk indirekt immunfluorescens (IF) es polimeráz láncreakció (PCR) módszerrel.

Eredmények: A 103 válogatás nélkül vizsgált újszülöttből 6 érett súlyú volt és 5 pedig koraszülött,akik CMV-viruriát mutattak. A 11 CMV-fertőzött újszülöttből három újszülöttnél vesekárosodást észleltünk: a vér kreatininszint 109,1±14,0 (első napon) 207,0±21,1 (3. napon) -re emelkedett, az UN-szintek is kóros emelkedést mutattak. A vizeletkiválasztás mindhárom újszülöttnél 1 ml/kg/h alatt volt.

A további 8 újszülött asymptomás viruriás volt.

Következtetés. A CMV-infectio feltehetően súlyosbíthatja a hypoxiás újszülött vesekárosodását.

15.

A szteroiddependens nephrosis-szindróma levamisol-kezelésével szerzett tapasztalatok

Sümegi V, Haszon I., Iványi B, Bereczki Cs, Papp F, Túri S

A vizsgálat célja a gyakran recidíváló nephrosis-szindrómás (NS) betegeken a levamisol-terápia preventív hatásának vizsgálata volt. Ebből a célból a 60 hónapos vizsgálati periódus alatt 34 beteget (21 fiú, 13 lány) vizsgáltunk. Átlagéletkoruk a diagnózis idején 5,1±3,4 év. A vizsgálatba vétel kritériuma a 4/12 hónap recidíva volt. A levamisolt 2 mg/kg/nap dózisban alkalmaztuk. Folyamatosan ellenőríztük a fehérvérsejtszámot, a legfontosabb vizelet és vesefunkciós értékeket, a kreatininclearance-t. A vizsgálat alóli kizárás kritériumának a 3 G/l alatti fehérvérsejt számot tekintettük. Ebben az esetben a kezelést felfüggesztettük. Ezen idő alatt 5 beteg fehérvérsejt száma csökkent a kritikus érték alá, kezelésüket 6 hónapra függesztettük fel, majd a fehérvérsejtszám ismételten ellenőrzött normalizálódása után visszaállítottuk.

A diagnózis felállításának idején a fehérjeürítés 4,4±2,4 gramm/nap, a kreatininclearane 101,5±130,8 volt. A betegek relapszusainak száma a levamisol-kezelés bevezetése előtt 4,4±2,4. Az aktuális relapszust szteroiddal kezeltük, majd ezt követően a steroid adását a levamisol kezeléssel egészítettük ki. A levamisol-terápia elindítása előtt a proteinuria 2,9±1,7 gramm/nap volt, a kezelés befejeztekor 0,14±0,21 gramm/nap. A levamisol adása alatt 0,32±0,46 recidívát észleltünk 12 hónap alatt. 23 beteg egyáltalán nem recidivált, 10 betegnél 1/12 hó, 1 betegnél 2/12 hó recidíva jelentkezett. Az átlagos terápiás időtartam 17,0±7 hónap volt. A leghosszabb kezelés 36, a legrövidebb 5 hónapig tartott.

Az 5 esetben előforduló átmeneti leukopenián kívül egyéb mellékhatást nem észleltünk. A levamisol-terápia felfüggesztése után két évvel 6 betegnél jelentkezett recidíva, 28 beteg teljes remisszióban maradt.

Eredményeink alapján a levamisol teljesen kivédte a recidívát a betegek 67,6%-ában, 32,3%-ban pedig a kumulatív prednisolon-dózist csökkent.

A levamisol tehát tapasztalataink alapján eredményesen alkalmazható a gyakran recidiváló idiopathiás nephrosis-szindrómás betegek recidívaszámának csökkentésében és a szteroid kumulatív adagjának csökkentésében.

16.

A szteroidrezisztens nephrosis-szindróma cyclosporin-kezelésével szerzett tapasztalatok

Haszon I., Sümegi V, Iványi B, Bereczki Cs, Papp F, Túri S
SZTE Gyermekklinika, Szeged

A vizsgálat célja a cyclosporin-kezelés hatásának felmérése volt szteroidrezisztens idiopathiás nephrosis-szindrómás (INS) gyermekeken. Ebből a célból 60 hónapos periódus alatt 18 beteget (11 fiú/7 lány) vizsgáltunk, átlagéletkoruk a diagnózis idején 9±5,4. Valamennyi esetben a kezdő terápia prednisolon volt. Ezt követően az ismételt relapszusok során 12/18 cyclophosphamid, 4/18 Leukeran, 4/18 azathioprin, 3/18 mycophenolate mofetil, 3/18 esetben levamisol kezelés is történt. Ezek eredménytelensége esetén kezdtük el a cyclosporin adását 3–5 mg/kg/nap adagban.

A betegek biopsiás eredményének megoszlása az alábbi volt: 6/18 FSGS, 4/18 IgM NP, 3/18 lupus NP, 3/18 MPGN, 2/18 MNP. A kezelés során a betegek éhgyomri gyógyszerszintjét 100–200 ng/ml, a csúcsszintjet 800–1000 ng/ml között tartottuk. A diagnózis felállításakor a fehérjeürítés 5,5±3,6 g/nap volt. A cyclosporin kezelés kezdetekor a betegek átlagéletkora 13,8±6,4 év, a fehérjeürítés 4,50±62,54 g/nap, az endogén kreatininclearance 87,5±32,4 volt.

A kezelés során 18 betegből 11 esetben teljes remissziót értünk el, kreatininclearance-étékük jelenleg 90,7±43,1, proteinuriájuk 0,16±0,22 g/nap. Parciális remissziót 4 esetben észleltünk (proteinuria <2,0 g/nap). Kreatininclearance értékük jelenleg 83,3±23, fehérjeürítésük 0,48±0,09 g/nap. Három beteg esetében javulás nem mutatkozott, vagy betegségük

progrediált. Fehérjeürítésük jelenleg 6,0±3,1, kreatininclearance-értékük 23,9±15,4. Közülük egy beteg krónikus hemodialízisprogramba került, egy másik peritonealis dialízist követően vesetranszplantáción esett át. A cyclosporin-kezelés befejezése utáni egy évben 6 betegnek volt recidívája, 12 betegnek nem. Mellékhatásként a vesefunkciók romlása 2/18, gingiva hyperplasia 2/18, hirsutismus 2/18, neurológiai eltérés 1/18 esetben jelentkezett.

Eredményeink alapján a cyclosporin-terápia alkalmazásával FSGS esetén 4/6, SLE-ben 2/3, MPGN esetén 3/3, MGN esetén 2/2, IgM NP esetében 4/4 betegnél értünk el javulást. Tehát a terápiarezisztens NS eseteinkben 11/18 betegnél teljes remissziót, 5/18 esetben részleges remissziót értünk el, és a kezelés befejezése utáni egy évben 12/18 esetben a recidíva nem következett be.

17.

A nitrogén-monoxid szerepe a krónikus vesebetegségek progressziójában

Szabó A[1], Müller V[2], Baylis Ch[3]
Semmelweis Egyetem I .sz. Gyermekklinika[1] és Pulmonológiai Klinika[2], Budapest; West Virginia University, Morgantown, USA[3]

A nitrogén-monoxid (NO) fontos szerepet játszik a veseműködés szabályozásában. A NO-t a nitrogén-monoxid-szintáz (NOS) termeli, amelynek mindhárom (neuronális, indukálható és endoteliális) izoformája megtalálható a vesében.

Alacsony dózisú, hosszú idejű NOS-gátlás mérsékelt szisztémás és glomerularis vérnyomás-emelkedéshez vezet, mérsékelt proteinuriával és enyhe focalis-segmentalis glommerulosclerosissal. Nagy dózisú NOS-gátlás már rövid idő alatt súlyos hypertoniát és glomerularis nyomásemelkedést okoz, kifejezett glomerulosclerosissal és nagyfokú proteinuriával. A NO hemodinamikai hatásai mellett antiproliferatív szerepet is betölt, így krónikus NOS-gátlás a mesangialis matrix felszaporodásával és interstitiális fibrosis kialakulásával is együtt jár. Számos vizsgálat igazolta, hogy krónikus vesebetegségben a NOS izoenzimek közül elsősorban a neuronális (n)NOS, de az endothelialis (e)NOS RNS és fehérje expressziója is csökken, sőt az enzimaktivitás is mérséklődik.

A NOS az L-argininből állít elő L-citrullint és NO-t és az endogén L-arginin nagyrésze a vesében termelődik, így vesebetegségben a lecsökkent L-arginintermelés csökkent NO-produkcióhoz vezet. Ezzel párhuzamosan krónikus vesebetegségben felhalmozódik az aszimmetrikus dimetil-arginin, amely a NOS aktivitását csökkenti. A csökkent NOS-expresszió, alacsony NO-termelés és gátolt enzimaktivitás együttesen súlyos NO-hiányt okoz, amely circulus vitiosusként tovább rontja a veseműködést, és végül végállapotú veseelégtelenség kialakulásához vezethet. A fenti folyamatokat tovább ronthatja az oxidatív stress során felszabaduló szuperoxid, amely az NO-val reakcióba lépve vazokonstriktor peroxinitrit felszabadulásához vezet.

Újabb vizsgálati eredmények igazolták, hogy a vesében a központi szerepet a nNOS játsza, és ezen izoenzim expressziójának csökkenése szignifikáns korrelációt mutat a veseműködés beszűkülésével. Az eNOS szerepe a kórfolyamatban kevésbé tisztázott. A kezdeti hyperfiltratio miatt eleinte emelkedett eNOS-termelődés, majd az endothel károsodásának előrehaladtával csökkent expresszió látható. Az iNOS kevésbé tűnik fontosnak a krónikus vesebetegség progressziójában. További megfigyelés, hogy robosztusabb NO-rendszer esetén a vesebetegség progressziója lassabb.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az új kutatási eredmények igazolták a NO központi szerepét a krónikus vesebetegségek progressziójában. A megválaszolandó kérdések közé tartozik, hogy az NO-hiány milyen mértékben oka és mennyiben következménye a progressziónak, terápiásan mit tehetünk a NO-rendszer befolyásolására, és mennyiben használható az NO-rendszer vizsgálata prognosztikai faktorként a krónikus vesebetegségek előrehaladtában.

18.

Az én vesém műanyag

Szabó J[1], Feszt T[1], Sallay P[2], Reusz Gy[2], Fülöp E[3], Járay J[1]
Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika[1], I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika[2], ELTE Kísérleti Pszichológiai Tanszék[3]

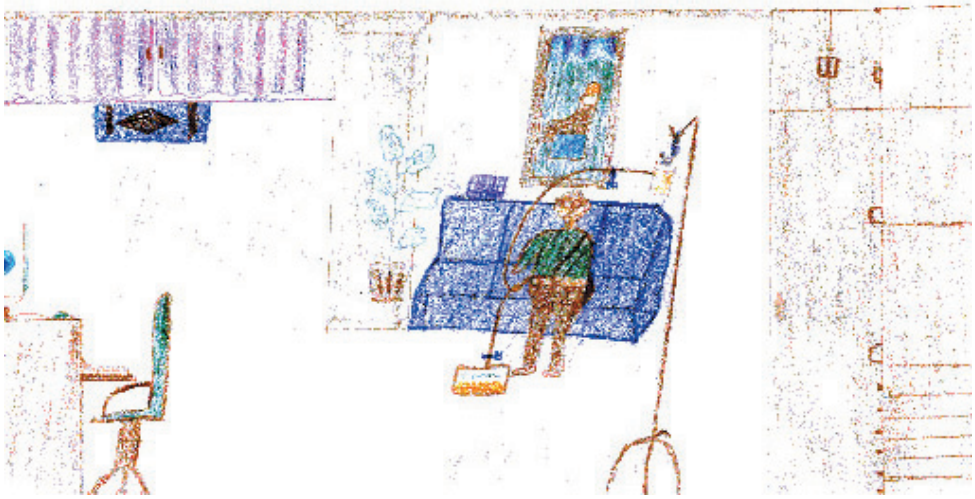
Milyen az én világom?

Gyermekrajzok és vélemények a krónikus vesebetegségről és transzplantációról.

„A dialízis az, amikor szurkálnak nagy tűvel."

„Akit dializálnak: kínozzák. Akit transzplantálnak, azt is kínozzák, csak az rövidebb ideig."

„Az én új vesém nagyon jó, mert műanyag."



19.

Congenitalis, infantilis nephrosis-szindróma

Szabó L.
GYEK, Miskolc

A születéskor már meglévő vagy az élet első 3 hónapjában jelentkező nephrosis-szindrómát congenitalisnak, a 3 hónap és 1 év között jelentkezőt csecsemőkori nephrosis-szindrómának nevezzük. A finn típusú congenitalis nephrosis-szindróma (CNF) az egész világon előfordul, de leggyakoribb Finnországban. Praenatalis szűréssel csökkenthető az aránya. A CNF autoszomális recesszív öröklődés menetű, mindkét nemben egyformán fordul elő. Heterozigótákban nem okoz tünetet. Több típusa ismert, primer, szekunder és szindrómákhoz társuló. CNF-ben a glomerularis capillarisszűrő veleszületett szerkezeti hibája okozza a proteinuriát, mely már a korai magzati életben elkezdődik. A károsodott gén (NPHS1) a 19-es kromoszóma hosszú karján található, mind a finn, mind a nem finn származású betegekben. A gén egy transzmembrán fehérjét kódol, amit nephrinnek neveznek, sejtkötő molekula és az immunglobulinok családjának a tagja. A nephrin speciálisan helyezkedik el a glomerularis podocyták nyílásánál; ez magyarázhatja, hogy CNF-ben, ahol egy mutáns nephrin-fehérje van, hiányzik ez a nyílászáró. A számos irodalmi közlés a betegség genetikai heterogenitását jelzik.

A fehérjevesztés miatt a csecsemő sovány, tápláltsága rosszabb, növekedése, pszichomotoros fejlődése elmaradott. A nem kezelt 2 éves életkort elérő CNF-es gyermekek nagy része nem tanul meg ülni, járni, és képtelen beszéddel kommunikálni, de megfelelő kezeléssel ezek kiküszöbölhetők. A vesebiopsiát korán el kell végezni.

Differenciáldiagnózis szempontjából szóbajön, a diffúz mesangialis sclerosis (DMS), Drash-szindróma, idiopathiás nephrosis-szindróma, a congenitalis syphilis, congenitalis toxoplasmosis, cytomegalovírus, rubeolavírus, humán immundeficientia vírus vagy ólommérgezés, Galloway-szindróma. Kóroki kezelése nincs. Supportiv kezeléssel megfelelő fejlődés elérése a cél. Infectiók megelőzése. Veseelégtelenség időpontjának kitolása, minél későbbi életkorra. Prognózis: Veseelégtelenség 3-8 éves korra alakul ki. Agresszív supportiv terápiával, dialízissel és transzplantációval a túlélés lehetséges.

20.

Vesesarcoidosis gyermekkorban

Szabó T[1], Degrell P[2], Szabó L[3]
DEOEC, Gyermekklinika, Debrecen[1], Pécsi TE, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs[2], Borsod M. Kh. Gyermek Eü. Központ, Nephrológia, Miskolc[3].

A sarcoidosis szisztémás betegség, mely elsősorban a tüdőt érinti. Eredete nem tisztázott. A vese érintettsége felnőtt betegeknél 5–10%-ban fordul elő. Gyermekkori adatok nem ismertek.

Egy 12 éves fiú általános tünetek, sápadtság, láz, fáradékonyság súlyvesztés miatt került vizsgálatra. Endogen kreatininclearance 20 ml/min/1,73 m^2, KN 13,5 és 15 mmol/l között mozgott. Szérumkreatinine 365 μmol/l, Hgb-értéke 88 g/l volt. Porteinuriája mérsékelt 0,82 g/l, We 80, CRP 19,2 mg/l volt. A vesetüneteken kívül enyhe uveitise és a mellkasröntgenképen hilusi nyirokcsomó volt látható. Vesbiopsia epitheloidsejtes, granulomás intestitialis nephritist mutatott. Kortikoszteroid-terápia 10 napjára a szérumkreatinin-érték 105 μmol/l-re csökkent, és a többi laboreltérései is normalizálódtak. Jelenleg is per os kortikoszteroid-kezelésben részesül betegünk. Esetünket ritkasága és a vesebiopsia fontosságának hangoztatása miatt tartjuk érdemesnek bemutatásra.

21.

Kétoldali lábszárgörbült kezelése Ilizarov-készülékkel krónikus veseelégtelenségben

Szabó MK[1], Sallay P[2], Marschalkó P[1]
Heim Pál Gyermekkórház, Ortopédia1, SE I. sz. Gyemekklinika[2], Budapest

Betegünknél hátsó urethrabillentyű következtében kialakult kétoldali hydronephrosis, hydroureter, illetve ennek következtében fiatal csecsemőkorban induló krónikus veseelégtelenség. Ez utóbbi miatt ugyancsak kisdedkorban igen kifejezett, a szokásos aktív D-vitamin, kalciumpótlás, foszfátkötő és acidosis elleni kezelésre rezisztens hyperparathyreosis. Ez utóbbi miatt parathyreoidectomia is történt, parciális retranszplantációval. Alapbetegsége okán kialakuló lábszárgörbület miatt, más intézetben korrekciós műtétet végeztek. A hagyományos osteotomia-gipsz kezelés nem hozott eredményt.

Osztályunkon a járásképtelen állapotban levő betegen mindkét oldalon egyidejű műtét végeztünk Ilizarov-eszközzel. A beteg a műtét következtében járóképessé vált. A szerzők megállapítják, hogy a rendkívül képlékeny csontanyag ellenére a megfelelő eszközzel végzett korrekció jó eredményt biztosít.

22.

A hosszú távú prosztaglandin E_1-kezelés okozta mellékhatások vizsgálata újszülötteken

Tálosi Gy, Katona M, Onozó B, Túri S
SZTE Gyermekklinika, Szeged

A ductus dependens congenitalis vitiumokban az újszülöttkori korrekciós vagy palliatív műtéti megoldás elvégzése előtt prosztaglandin E_1 (PE_1) adása szükséges a Botallo-vezeték nyitva tartásához. A PE_1-terápia alkalmazása esetén ugyanak-

kor súlyos rövid és hosszú távú mellékhatásokkal kell számolni.

A klinikánkon kezelt betegek retrospektív vizsgálata során elemeztük a betegeknél tapasztalt mellékhatásokat. Meg kívántuk nézni azt is, hogy van-e összefüggés az alkalmazott dózisok és a mellékhatások kialakulása között.

Öt év alatt a kezelt 49 betegből 8 esetben kellett 2 hétnél josszabb ideig alkalmazni a kezelést. A legtöbb esetben ennek oka elégtelen shuntfunkció az első palliatív műtét után, illetve visszatérő fertőzések miatti műtéthalasztás. A kezelt 49 beteg adatainak feldolgozása alapján kisebb, nem szignifikáns Na^+-, K^+- és Cl^--szint-változás már 1 nappal, illetve héttel a kezelés megkezdése után is jelentkezett. Nagyobb, szignifikáns elektroliteltérést azonban, melyet metabolikus alkalosis és nagyobb mennyiségű elektrolitszupplementáció-igény is kísért, csak minimum kéthetes folyamatos kezelés és ≥0,05 μg/kg/min feletti dózis esetén tapasztaltunk. Két esetben az extra K^+-igény elérte a 4–5 mmol/kg/die mértéket. Egy esetben nephrocalcinosis is jelentkezett. 3/8 esetben a mellkas röntgen-felvételek alapján corticalis hyperostosist is leírtunk.

Két hétnél tovább tartó PE_1-kezelés esetén pseudo-Bartter-szindróma tüneteire mindig számítani kell, a betegek folyadék-elektrolit háztartását szükséges gondosan ellenőrizni.

23.

Cytokin polimorfizmusok szerepe az újszülöttkori, septicus eredetű akut veseelégtelenség kialakulásában

Tóth-Heyn P, Treszl A, Kocsis I, Tulassay T, Vásárhelyi B
Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekklinika és MTA Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

A szisztémás fertőzések az újszülöttkori akut veseelégtelenség kialakulásának jelentős kockázati tényezőjeként szerepelnek. A septicus eredetű veseelégtelenség létrejöttében egyes cytokinek kulcsszerepet játszhatnak.

Jelen vizsgálatunk célja a gyulladásos reakció intenzitását befolyásoló cytokin polimorfizmusok (TNF-α, IL-1β, IL-6 és IL-10) hatásának kimutatása volt igen kissúlyú (<1500 g), septicus koraszülöttek akut veseelégtelenségének kialakulására.

Kilencvenkettő igen kissúlyú, szisztémás infectiós tüneteket mutató koraszülött adatait dolgoztuk fel. Közülük 38-nál voltak jelen veseelégtelenség tünetei az első élethéten, míg 54 koraszülött vesefunkciójában nem volt eltérés. A TNF-α, IL-1β, IL-6 és IL-10 genetikai variációit szűrőpapír-vérmintákból határoztuk meg, PCR, illetve RFLP módszerrel.

Az egyes allél frekvenciákban nem mutatkozott különbség a veseelégtelenség tüneteit mutató és egészséges veseműködésű koraszülöttek között. A haplotípusok konstellációját vizsgálva azonban a TNF-α/IL-6 AG/GC vagy AG/CC variációját gyakoribbnak találtuk a veseelégtelen csoportban (26 vs 6%, $p<0,01$). A TNF-α x IL-6 konstelláció jelenléte az egyéb ismert rizikófaktorok jelenlététől függetlenül állt összefüggésben a veseelégtelenséggel.

A TNF-α, IL-1β, IL-6 és IL-10 genetikai polimorfizmusai önmagukban tehát nincsenek hatással az újszülöttkori septicus veseelégtelenség kialakulására, a TNF-α és IL-6 variánsok együttes jelenléte azonban veseelégtelenség fokozott kockázatával jár együtt. Ez a konstelláció fokozott gyulladásos reakció kiváltásával vezethet septicus koraszülötteknél a veseműködés károsodásához.

OTKA T034605, T031950, F032024

24.

Pneumococcus-infectiót követő haemolyticus-uraemiás szindróma

Tóth G, Hartmann Á, Györke Zs, Sulyok E
Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház, Pécs

A haemolyticus-uraemiás szindróma (HUS), ami a gyermekkori akut veseelégtelenség leggyakoribb okának számít D+ vagy típusos illetve D- vagy atípusos csoportra osztható.

Az atípusos HUS jelentkezhet infectiót követően (Streptococcus pneumoniae, HIV stb.), kiválthatják különböző gyógyszerek (cyclosporin, kinin, antikoncipiensek stb.), előfordulhat szisztémás autoimmun kórképekben (SLE, scleroderma stb.), vagy szerv- és szövettranszplantációt követően. A D+ HUS-sal összehasonlítva az atípusos HUS esetén magasabb a mortalitás, gyakoribb a relapszus, valamint a krónikus veseelégtelenség. Irodalmi adatok szerint a Pneumococcus-infectio okozta HUS esetén a betegek életkora 1,5 és 39 hónap közötti. Az infectio az esetek 63,4%-ban pneumonia, 24,6%-ban meningitis, meningitis és pneumonia vagy otitis media 8%-ban és sepsis 4%-ban. A bakterológiai vizsgálat a betegek 90%-ában pozitív, és a pozitív eredmények 80%-a hemokultúra. Az akut veseelégtelenség átlagosan 7,6 napig tart (3-13 nap), a betegek 86%-ában szükséges dialízis. A dialízis átlagos időtartama 18,5 nap. A mortalitás megközelítően 26,5%.

Jelen előadásunkban az atípusos HUS két esetét mutatjuk be, ahol *Streptococcus pneumoniae* okozta pleuropneumoniát követően manifesztálódott haemolytikus-uraemiás szindróma. Egy 15 hónapos fiú és egy 2,5 éves leány került kórházunkba radiológiailag igazolt jobb oldali pleuropneumonia klinikai tüneteivel. Mindkét esetben kezdetben az emelkedett gyulladásos jeleken kívül normális vérkémiai értékeket észleltünk.Az első esetben mind a torok, mind a pleuralis folyadék bakterológiai vizsgálata során *Streptococcus pneumoniae* igazolódott. A negyedik ápolási napon súlyos haemolyticus anaemiát, thrombocytopaeniát és jelentősen emelkedett szérumkreatinin- és ureanitrogén-értékeket találtunk. Mivel a klinikai kép alapján HUS diagnózisát állítottuk fel, célzott antibiotikus kezelés mellett, HUS-nak megfelelő szupportív kezelést kezdtünk, ami mosott, keresett vvt-massza, friss fagyasztott plazma, alacsony dózisú dopamin, heparin, diureticum, antihypertensiv szerek, antioxidánsok adásából valamint gondos elektrolit- és folyadékterápiából állt. A kezelés mellett a beteg diuresise mindvégig megtartott volt, dialízisre nem szorult. A 15. ápolási naptól a hemolízis megszűnt, a laboratóriumi eredmények gyors javulást mutattak. A gyermek 3 hónapja tünet- és panaszmentes.

A második esetben a haemokulturából és a pleuralis folyadékból igazoltuk Pneumococcus jelenlétét. A hospitalizáció 2. napján súlyos anaemia, thrombocytopaenia, emelkedett vesefunkciós értékek, valamint oliguria/anuria jelentkezett. Ebben az esetben a fent részletezett kezelést peritonealis dialízissel valamint plazmaferezissel egészítettük ki.

Az irodalmi ajánlással szemben mindkét betegünknél FFP kezelést és transzfúziót is alkalmaztunk, azon meggondolás alapján, hogy a D- HUS patogenetikai kaszkádjában csak az induló folyamat különbözik a D+ esetektől, melyet azonos endothel diszfunkció követ. A két gyógyult eset ezt a hipotézist igazolni látszik.

25.

Oxidatív stress markerek 8 éves követése tartós hemodialízis programban lévő uraemiás serdülőkben

Túri S, Maróti Z, Németh I, Karg E, Ugocsai P, Endreffy E
SZTE Gyermekklinika, Szeged

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő hemodializált betegek mortalitásának legfontosabb oka a cardiovascularis betegség. A hemodialízis önmagában is hozzájárul az atherosclerosis fokozott rizikójához. A 20 éves uraemiás beteg hemodialíziskezelése során változó oxidatív stress paramétereinek tartós követését vizsgáltuk az utóbbi 8 éves periódusban. Mértük a biokémiai oxidatív stress paraméterek közül a plazmalipid-peroxidáció végtermékeiket, a szabad tiolokat, a humaciszteint, a feroxidázaktivitást és a vörösvértestekben lévő redukált és oxidált glutation koncentrációját. Kompetitív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mértük a hemoxigenáz-1 messenger RNS indukcióját, teljes vérből a dialízis előtt és után, továbbá 48 órával később. Szignifikáns különbséget találtunk az antioxidáns védő kapacitásban, a kontrollok a rövid ideje (<2 év) és hosszú ideje (>2 év) dializált betegek között. A tartós hemodialízis az antioxidáns protektív kapacitás csökkenéséhez vezetett, és mérsékelte az uraemiás betegek hemoxigenáz-1 expresszióját. Ezekben a betegekben az egyes hemodialíziskezelések vvt-sérülést és átmeneti hemoxigenáz-1 messenger RNS expressziót okoztak.

A régóta hemodializált betegekben a hemoxigenáz-1 alapexpressziója krónikusan csökkent, amely minden egyes hemodialíziskezelés alatt ismételt oxidatív stresst okoz. Ez hozzájárulhat az aterosclerosis felgyorsított progressziójához uraemiás hemodializált fiatal betegekben.

26.

Increased synthesis of VEGF-A and IL-6 in ischemia/reperfusion induced acute renal failure in rats

Vannay A[1], Fekete A[1], Ádori Cs[2], Tóth T[3], Losonczy Gy[4], László L[2], Vásárhelyi B[1], Tulassay T[1], Szabó A[1]
[1]Research Laboratory of Pediatrics and Nephrology, Hungarian Academy of Sciences and 1st Department of Paediatrics, Semmelweis University,
[2]Department of General Zoology, Eötvös University of Sciences, Budapest,
[3]2nd Department of Pathology, Semmelweis University, Budapest
[4]Department of Pulmonology, Semmelweis University

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) mRNA and protein expression are increased by hypoxia and different cytokines such as IL-6 and IL-1b. However, the synthesis of VEGF-A in the postischemic kidney is still unclear.

To determine VEGF-A synthesis in renal ischemia/reperfusion (I/R) injury, unilateral warm ischemia was induced by cross-clamping the left renal pedicle for 55 minutes followed by 2 and 24 hours of reperfusion (T_2 and T_{24} kidneys; n=6/group). Sham-operated, non-clamped animals served as controls (n=6/group). VEGF-A, IL-6 and IL-1b mRNA expression were measured in kidney samples by RT-PCR. The protein level and distribution of VEGF-A were determined by Western blot and immunohistochemical analysis.

Immunohistochemistry revealed prominent VEGF-A staining in the outer medulla of control, T_2 and T_{24} kidneys. VEGF-A immunoreactivity accumulated at the basolateral area of tubular epithelial cells in T_2 kidneys, while cytoplasmic staining was diffuse in control and T_{24} kidneys. VEGF-A protein levels were 2-3-fold increased in T_2 and T_{24} kidneys (both P <0.01 vs. controls), while VEGF-A mRNA expression remained unchanged. IL-6 mRNA expression was 30-fold increased (P <0.01 vs. controls) in T_2 kidneys, while IL-1b mRNA expression remained unchanged.

In summary, increased VEGF-A protein levels but not mRNA expression were demonstrated in postischemic kidneys. These data suggest, that during I/R injury VEGF-A synthesis is regulated at a post-transcriptional level in the kidney. Since IL-6 mRNA expression increased simultaneously, the postischemic regulation of IL-6 and VEGF-A synthesis might be interconnected.

27.

Fokozott intercellularis adhéziós molekula-1 (ICAM-1) és Ki-67 proliferációs marker expressziója *Helicobacter pylori* fertőzött, vesetranszplantált gyermekek antralis mucosájában

Veres G, Sallay P, Dezsőfi A, Varga T, Arató A, Reusz Gy, Tulassay T.
I. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Bevezetés: A *Helicobacter pylori* (HP) fontos tényező a pepticus fekély, a gastritis és a gastricus metaplasia kialakulásban. Vesetranszplantáción átesett gyermekek esetében a HP fertőzés incidenciája nem ismert. Szintén ismeretlen az, hogy az immunsuppressiv kezelés mennyiben befolyásolja a gastrointestinalis panaszokat, valamint a HP fertőzött antralis mucosa szubmikroszkópos elváltozásait.

Célkitűzés, beteganyag, módszer: Vesetranszplantáción átesett (NTX) 22 gyermek (átlagéletkor: 16,1 év, fiú: 12) gastrointestinalis panaszainak felmérése, valamint C^{13}-urea kilégzési teszt (UBT) segítségével a HP incidenciájának meghatározása. A HP-fertőzött betegek felső endoscopiás úton eltávolított antralis mucosájában immunhisztokémiai módszerrel történő intercellularis adhéziós molekula-1 (ICAM-1) és Ki-67 proliferációs maker expressziójának meghatározása a kontrollhoz képest. Eredményeinket egyrészt immunsuppressio nélküli, „normál" HP-fertőzöttek (nHP), másrészt HP negatív kontrollok adataival hasonlítottuk össze.

Eredmények: UBT teszt segítségével igazolt HP-fertőzés jelentősen nagyobb számban fordult elő az NTX csoportban a kontrolhoz képest (NTX: 5/22, 23% vs kontroll: 1/22). Az öt HP pozitív gyermek közül kettőnek nem volt gastrointestinalis panasza. Az endoscopia során eltávolított valamennyi antralis mucosa krónikus gyulladást és HP-fertőzés jelenlétét igazolta. Az NTX csoportban az ICAM-1 és a Ki-67 expressziója jelentősen nagyobbnak bizonyult, mint a kontrollban; nHP-val történő összehasonlításkor ICAM-1 megoszlása hasonló volt az NTX-ben, azonban az utóbbi csoportban fokozott proliferációt mutattunk ki. Az ICAM-1 adhéziós molekula expresszióját csak a lamina propriában detektáltuk, mutatva azt, hogy az intercellularis jelátvitel helye nem az epithelialis kompartmentben van.

Következtetés: Vesetranszplantált gyermekek között jelentős százalékban fordult elő igazolt HP-fertőzés. Mivel a fertőzések egy része teljesen tünetmentes egyénekben is jelen volt, továbbá valamennyi esetben kórosan fokozott sejtproliferációt is kimutattunk, indokoltnak tartjuk ezen gyermekek szűrő jellegű UBT vizsgálatát.

Társasági hírek

A Magyar Nephrologiai Társaság hírei

MEGHÍVÓ

Tisztelt Kollégák!

A PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, valamint a Pécsi Akadémiai Bizottság Konzervatív Orvostudományi Bizottsága nevében tisztelettel felhívjuk mindenki figyelmét, hogy a Magyar Nephrologiai Társaság, a Magyar Diabetes Társaság és a Magyar Kardiológiai Társaság

2003. október 11-én megrendezi mindhárom társaság tagjai számára a

7. Pécsi Diabeteses Nephropathiás Napot.

Fő témáink:

- A dyslipidaemia és a diabeteses nephropathia
- A microalbuminuria mint az acut myocardialis infarctus rizikófaktora
- A vesebiopsia szerepe a diabeteses nephropathia differenciáldiagnosztikájában

Szeretettel hívunk és várunk minden érdeklődőt.

A főtémákhoz csatlakozó előadás absztraktok küldésének határideje: 2003. augusztus 20.
Az absztraktokat és a részvételi jelentkezéseket a szállásigény megjelölésével kérjük az alábbi címre elküldeni:

Dr. Sámikné Varga Ilona, PTE ÁOK II. Belklinika és Nephrologiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1
Tel.: 72/536-064, Fax.: 72/536-051
E-mail: gergom@bel2.pote.hu

Dr. Wittmann István
a konferencia tikára

Prof. Dr. Nagy Judit
a konferencia elnöke

PÁLYÁZATI KIÍRÁS A MAGYAR VESEALAPÍTVÁNY HÁRSING LÁSZLÓ ÉS TARABA ISTVÁN DÍJÁRA

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

Az Alapítvány ezennel negyedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek nephrologiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. **A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírását annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez.** Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább. A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének, dr. Rosivall Lászlónak kell megküldeni **2003. szeptember 30-ig.** (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A díj, illetve az azzal járó 100 eFt pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság rendes évi Nagygyűlésén kerül sor.

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

Budapest, 2003. január

Dr. Rosivall László
MVA elnöke

Pályázati Felhívás a Magyar Nephrologiai Társaság Tagjaihoz

A Magyar Nephrológiai 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 alapkutatás területén született alkotást jutalmaz.
A tudományos közlemény közlésének időpontja: 2002. 01. 01. - 2002. 12. 31.
A pályázatok beküldési határideje: 2003. szeptember 8.

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 50 000 eFt.
A tudományos közlemények eredeti példányait az MNT Tudományos Bizottságának titkárához küldjék a pályázók.

Dr. Balla József
Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Varga Zsuzsa
Tudományos Bizottság titkára
4012 Debrecen
Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.

A Magyar Nephrologiai Társaság Által Meghirdetett Kutatásfejlesztési Pályázat

A Magyar Nephrológiai Társaság „Kutatásfejlesztési Pályázat”-ot hirdet a nephrológiai kutatásokat végző laboratóriumok fejlesztése érdekében. A kutatásfejlesztési támogatás ösztönözni kívánja a nephrológiai 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. Varga Zsuzsa, Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottsága, 4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.* A pályázatok a Tudományos Bizottságtól beszerezhető pályázati űrlapon *2003. szeptember 8-ig* nyújthatók be. A pályázók a pályázat elbírálásának eredményéről 2003. október 31-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 régibb árajánlatának 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 scientometriai adatok közlése. (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.

Dr. Balla József
Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Varga Zsuzsa
Tudományos Bizottság titkára

Magyar Nephrologiai Társaság

6720 Szeged, Korányi fasor 14-15.
Elnök: Dr. Túri Sándor tanszékvezető egyetemi tanár
Telefon: 62 /545-330, Fax: 62 /545-329

Tisztelt Nephrologus Tagtársak!

A Magyar Nephrologiai Társaság *2003. november 6-8.* között tartja ez *évi Nagygyűlését,* a siófoki Hunguest Ezüstpart Hotelben,
amelyre tisztelettel és szeretettel meghívjuk.

A Nagygyűlés részben a klinikai-nephrológiai téren elért eredmények seregszemléje, részben a dialízis és transzplantáció területén elért fejlődés bemutatója lesz.

A hagyományosan magas színvonalú Kongresszus színhelye – idén második alkalommal – Siófok, amely remélhetőleg jó alkalmat teremt, a kongresszusi előadások és poszterek meghallgatásán és megtekintésén túl, kellemes szakmai és baráti találkozásokra is.

Nagygyűlésünk vendége, egyéb külföldi meghívott előadók között, *Dr. Francesco Locatelli* professzor, az Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság elnöke, akit ez alkalommal fogadunk a Magyar Nephrológiai Társaság Tiszteletbeli Tagjává.

A Kongresszus átfogja a klinikai-nephrológia, a dialízis és transzplantáció teljes spektrumát, nemzetközi szaktekintélyek és hazai kutatóműhelyek képviselőinek részvételével.

Az orvosokon kívül külön meghívjuk a dialízisállomások szakasszisztenseit és technikusait is, akiknek az előadásaira és posztereire szintén igényt tartunk. Reméljük, hogy az idei Kongresszus is, a korábbiaknak megfelelő szakmai színvonalat és kellemes, baráti atmoszférát, mindemellett jó kikapcsolódási lehetőséget biztosít valamennyi kolléga számára.

Dr. Kiss István
a Kongresszus szervező titkára

Prof. Dr. Túri Sándor
a Kongresszus elnöke

Dr. Reusz György
a Kongresszus szervező titkára

EGYEDÜLÁLLÓ INTERNETES SZOLGÁLTATÁS AZ ORVOSOK ÉS A BETEGEK ÉRDEKÉBEN

e-Doktorok ingyen a *HáziPatika.com* jóvoltából

Budapest, 2003. augusztus 1. - Hazánkban a HáziPatika.com jóvoltából egyedülálló kezdeményezés indult „Orvosok a hálón" címmel. A www.hazipatika.com/doctors internetes oldal lehetőséget biztosít minden orvos számára saját bemutatkozó weboldal létrehozására, a betegek pedig szabadon tájékozódhatnak az Interneten és válogathatnak a lakhelyükhöz közel eső, vagy épp a betegségüknek megfelelő szakorvosok között. A szolgáltatás mindkét fél, azaz az orvosok és a betegek részére is ingyenes, az Elender Informatikai Rt. pedig egyéves ingyen Internet hozzáférést biztosít az első háromezer feliratkozó orvos részére.

A HáziPatikai.com és a Magyar Orvos Kamara (MOK) a www.hazipatika.com/doctors oldalon lévő összes orvos és az újonnan feliratkozók esetében is ellenőrzi, hogy rendelkeznek-e az orvosi tevékenységhez szükséges MOK tagsággal. Az oldal látogatói így leinformált hálózatban kereshetnek a szakemberek között név, szakterület vagy földrajzi elhelyezkedés szerint.

Az orvosok számára a program különlegességét az adja, hogy minimális számítástechnikai tudással megszerkeszthetik „virtuális rendelőjüket" az Interneten keresztül. Az eDoktoroknak lehetőségük van továbbá arra is, hogy fotókat tegyenek fel az Internetre tevékenységükről, szakrendelőjükről, valamint tudományos publikációikat is az érdeklődő betegek rendelkezésére bocsáthatják. A program értékét növeli, hogy az orvos oldala automatikusan megjelenik a HáziPatika.com orvoskereső rovatában, ami segíti a beteget abban, hogy minél előbb rátaláljon a neki megfelelő szakorvosra.

A szakember oldalán a betegek nemcsak a rendelési címet és telefonszámot találják meg, de lehetőségük nyílik arra is, hogy kéréseiket e-mail-ben tegyék fel a kiválasztott orvosnak. A betegeknek ezen túlmenően lehetőségük van az orvos szakmai életútjába és különleges szolgáltatásaiba való betekintésre is. Amint azt *Kocsis Gábor az **„Orvosok a hálón"** program vezetője* elmondta, a beteg és orvos közötti virtuális kommunikáció hazánkban még újdonságnak számít. Szeretnék azonban elérni, hogy ezzel a módszerrel megkönnyítsék a betegek szabad orvosválasztását, valamint az újszerű és ingyenes megoldás segítségével lehetővé kívánják tenni, hogy a szolgáltatással beteg és orvos a lehető leggyorsabban és legolcsóbban találják meg egymást."

Az Internet használók száma 2002-ben világszerte elérte a 600 milliót, 2004-re pedig várhatóan 900 millióra nő. Az Egyesült Államokban a lakosság több mint fele, a Skandináv országokban pedig 60 százaléka rendelkezik Internet hozzáféréssel. Egy tavalyi felmérés kimutatta, hogy Kanadában az Internet hozzáféréssel rendelkezők kétharmada keresett egészségügyi tartalmat a világhálón, és az egészségügy volt az Interneten leggyakrabban keresett téma. Amerikában naponta átlag 6 millió ember kapcsolódik az Internetre csak azért, hogy egészségügyi információkhoz jusson. A nemek szerinti megoszlás azt mutatja, hogy a nők kíváncsisága a nagyobb, hiszen ők 72%-ban, míg a férfiak 51%-a kapcsolódott a világhálóra egészséggel kapcsolatos témákat keresni.
„Jelenlegi ismereteink szerint a magyar orvostársadalom az átlagosnál nagyobb mértékben rendelkezik Internet hozzáféréssel." – mondja Kocsis Gábor, a Házipatika.com Kft. ügyvezető igazgatója. „Az átlagosnál nagyobb arányú hozzáférés mellett azonban igen alacsony a használati gyakoriság, így jelentős növekedésre számíthatunk az elkövetkező néhány évben. Szolgáltatásunkkal pontosan ezt a növekvő igényt és mindemellett az orvos-beteg kommunikáció újszerű, költséghatékony módszerét kívánjuk megvalósítani." – teszi hozzá a szakember.

Hazánkban 2002-ben a lakosság 16%-a volt Internet használó. A leglátogatottabb egészségügyi portál a www.hazipatika.com. Kedvelt szolgáltatásai – orvosi tanácsadás, fogyókúra-program, hírlevél, kalkulátorok és tesztek, stb. – mindenki számára ingyen elérhetők, és kifejezetten a nagyközönség számára készültek. Oldalletöltései havi szinten elérik az 1,2 milliót, látogatóinak száma pedig meghaladja a 140 000 főt.

További információ:

HáziPatika.com Kft.
Kocsis Gábor
Tel.: 239-3131

www.hazipatika.com/doctors

Magyarországi Gyógyszertörzskönyvezők Társasága
HUNGARIAN **R**EGULATORY **A**FFAIRS **S**OCIETY

HURAS

II. Gyógyszer-mellékhatás konferencia

Novotel Budapest Kongresszusi Központ, Budapest
1123. Jagelló út 1-3.

2003. október 28.

Pont: 8 (akkreditált orvosok és gyógyszerészek részére)

Szervező: **Magyarországi Gyógyszertörzskönyvezők Társasága (MAGYOTT)**

PROGRAM

10.00-10.30	A GYÓGYSZERMELLÉKHATÁS-FIGYELÉS ALAPFOGALMAI *előadó:* dr. Schnaider Tamás / MAGYOTT
10.30-10.50	MAGYARORSZÁGI HELYZETKÉP AZ EU-CSATLAKOZÁS ELŐTT *I.* *előadó:* dr. Elek Sándor / OGYI
10.50-11.10	MAGYARORSZÁGI HELYZETKÉP AZ EU-CSATLAKOZÁS ELŐTT *II.* *előadó:* dr. Virányi Mariann / OGYI
11.10-11.30	*Kávészünet*
11.30-12.30	GYÓGYSZEREK CARDIOVASCULARIS MELLÉKHATÁSAI – CARDIOVASCULARIS GYÓGYSZEREK MELLÉKHATÁSAI *I.* *előadó:* dr. Tomcsányi János / Budai Irgalmasrendi Kórház
12.30-13.30	GYÓGYSZEREK CARDIOVASCULARIS MELLÉKHATÁSAI – CARDIOVASCULARIS GYÓGYSZEREK MELLÉKHATÁSAI *II.* *előadó:* dr. Alföldi Sándor / Szent Imre Kórház
13.30-14.30	*Ebéd*
14.30-15.30	ESETFELDOLGOZÁSOK – (Szavazógépes Interaktív workshop) *előadók:* prof. dr. Borvendég János / OGYI, dr. Alföldi Sándor / Szent Imre Kórház, dr. Tomcsányi János / Budai Irgalmasrendi Kórház
15.30-16.00	ÖSSZEFOGLALÁS dr. Stankovics Lívia / MAGYOTT
16.00-16.30	TESZT

MEGHÍVÓ

KORSZERŰ NEPHROLOGIAI ISMERETEK

továbbképzés

2003. október 9. 9.30–12.30 óráig
Transzplantációs és Sebészeti Klinika tanterme
Budapest VIII. ker., Baross u. 23.

MODERN NEPHROLOGIAI DIAGNOSZTIKA

1. **Klinikai - kémiai vizsgálatok vesebetegségekben** (20 perc)
   Prof. dr. Kovács L. Gábor osztályvezető főorvos, Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság elnöke
   Vas Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely

2. **Glomeruláris és tubuláris funkciók vizsgálata** (20 perc)
   Prof. dr. Radó János egyetemi tanár
   Virányos Klinika, Budapest

3. **Immunológiai vizsgálatok vesebetegségekben** (20 perc)
   Dr. Tumpek Judit főorvos
   DEOEC III. Belklinika, Immunológiai Laboratórium, Debrecen

4. **Genetikai vizsgálatok vesebetegségekben** (20 perc)
   Prof. dr. Túri Sándor tanszékvezető egyetemi tanár, Magyar Nephrologiai Társaság elnöke
   SZOTE Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

5. **Izotóp diagnosztikai vizsgáló módszerek vesebetegségekben** (20 perc)
   Dr. Dabasi Gabriella egyetemi adjunktus
   SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

6. **Radiológiai képalkotó eljárások vesebetegségekben** (20 perc)
   Dr. Lázár István főorvos
   B-A-Z. Megyei Kórház Röntgen Intézet, Miskolc

A tanfolyam ajánlott: nephrologus, belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus szakorvos jelölt, hypertonologus, diabetológus, a szakma vagy a témák iránt érdeklődő pathologus, családorvos és egyéb társszakmákban dolgozó kollégák számára.

Akkreditáció: Az egészségügyi miniszter 73/1999. (XII. 25.) EüM rendelete alapján az ESZTT-nek akkreditációs előterjesztésre folyamatban.

Részvétel: ingyenes.

Szervező: Magyar Nephrologiai Társaság Oktatási Bizottsága

Dr. Ladányi Erzsébet *Prof. Dr. Túri Sándor* *Dr. Kárpáti István*

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

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek 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. Fábián 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 (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszélt 25 mm-es távolságúra kérjük beállítani. *A címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet.* A maximum *1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló* alatt kérjük feltüntetni a *kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását,* mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.

Mivel lapunk részt vesz a 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 elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknév, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerő 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 sorszámát. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

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

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
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a