

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 Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:

Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinič Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit, Illyés Miklós,
Iványi Béla, Járny 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 The kidney as a cause and target of hypertension Marcin Adamczak, Peter Hamar, Eberhard Ritz	153
Diureticus terápia. 1. Elmélet Radó János	162
Oralis antidiabeticumok vérnyomáscsökkentő hatása Jermendy György	177
MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK Monoterápiás rilmenidin (Tenaxum®) antihypertensiv hatása a sympathicus tónusra gyakorolt befolyás tükrében mérsékelt hypertoniás betegeknél. Hazai multicentrikus vizsgálat Rónaszéki Aladár	184
EREDETI KÖZLEMÉNYEK Szívfrekvencia-variabilitás gyermek- és fiatal felnőttkori veseelégtelenségben Tory Kálmán, Bokor Éva, Horváth Erzsébet, Tusor Nóra, Kelen Kata, Sallay Péter, Berta Klára, Reusz György	189
ESETISMERTETÉS A Gitelman-szindrómáról egy adoptált fiatalember esete kapcsán Révai Tamás, Máthé Csaba, Winkler Gábor, Bártfai Zoltán	194
ORVOSTÖRTÉNELEM A szervtranszplantáció korai úttörője, Ullmann Imre Nagy Judit, Wittmann István, Wilfred Druml	200
Szerkesztői levél	203
Diagnosztikai protokollok	207
Kongresszusi beszámolók	209
Társasági hírek	229

Content

REVIEW ARTICLES The kidney as a cause and target of hypertension	153
The treatment with diuretics. 1. Theory	162
Antihypertensive effect of oral antidiabetic drugs	177
MULTICENTRIC RESEARCH Antihypertensive effect of rilmenidin (Tenaxum®) related to the influence on sympathetic tone in patients with moderate hypertension A Hungarian muticentric study	184
ORIGINAL ARTICLES Heart rate variability in children and young adults with end-stage renal failure	189
CASE REPORT A case of Gitelman-syndrome in an adopted, young man	194
HISTORY OF MEDICINE An early pioneer of organ transplantation, Imre Ullmann	200
Editorial	203
Diagnostic protocols	207
Medical congress	209
News from the societies	229

The kidney as a cause and target of hypertension

Marcin Adamczak^{1,2}, Peter Hamar³, Eberhard Ritz¹

Department Internal Medicine Ruperto Carola University Heidelberg, Germany¹, Department of Nephrology, Endocrinology and Metabolic Diseases, Silesian University School of Medicine, Katowice, Poland², Department of Pathophysiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary³

Correspondence:

Peter Hamar
Institute of Pathophysiology Semmelweis University
Nagyvárad tér 4. H-1089 Budapest, Hungary
e-mail: hampet@net.sote.hu

SUMMARY There is a unique relation between the kidney and blood pressure. On the one hand, renal dysfunction and particularly renal disease can cause an increase in blood pressure, while on the other hand, high blood pressure accelerates loss of function of the diseased kidney.

Transplantation studies, both in experimental animals and humans, documented that „blood pressure goes with the kidney”: a normotensive recipient of a kidney genetically programmed for hypertension will become hypertensive, while conversely hypertensive patients with renal failure receiving the kidney of a normotensive donor may become normotensive. Family studies showed higher blood pressure values and more frequent hypertension in first degree relatives of patients with primary glomerulonephritis or diabetic nephropathy, suggesting that genes coding for hypertension increase also the risk of renal disease.

The mechanisms through which blood pressure increases in renal disease comprise: salt and water retention, inappropriate activity of the renin angiotensin system (RAS) and of the sympathetic nerve system as well as impaired endothelial cell-mediated vasodilatation.

There is ample evidence, both in primary renal disease and in nephropathy of type 1 or type 2 diabetes, that pharmacological blockade of the RAS by angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II type 1 receptor blockers (ATRB) has blood pressure-independent renoprotective effects, and may reduce proteinuria. Since, according to recent concepts, proteinuria is a „nephrotoxin”, apart from blood pressure, proteinuria is a further (and partially blood pressure independent) indication for antihypertensive treatment using ACEI or ATRB for patients with diabetic nephropathy or primary renal diseases.

Key-words: hypertension, kidney, renal disease, renin angiotensin system, proteinuria

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):153–161.

1. THE ROLE OF THE KIDNEY IN THE GENESIS OF HYPERTENSION About 20% of the adult population suffer from hypertension. In about 90% no evident organic cause can be detected (essential hypertension). *Brenner* (1) proposed the hypothesis, that deviations of the kidney structure are found in

patients with so called essential hypertension i.e. a reduced number of glomeruli and nephrons, so called „nephron underdosing”. This hypothesis is supported by a number of experimental and clinical observations. A recent experimental study on mice with a mutation resulting in reduced nephron

number demonstrated, that these mice have elevated blood-pressure, but normal GFR. Stereologic investigation of the kidney revealed significant glomerular enlargement (2). Similarly, in the background of spontaneous hypertension, proteinuria, and glomerulosclerosis of MWF rats, a reduced nephron number was detected with stereologic methods (3). Recently, Keller *et al* (4) counted the number of glomeruli in 10 middle aged victims of fatal accidents in whom hypertension and/or left ventricular hypertrophy was present and in 10 normotensive control victims matched for age, sex and body mass index. The number of glomeruli and glomerular volume were investigated stereologically with a modified Gundersen fractionator method. A significantly lower number of glomeruli per kidney was noted in hypertensive individuals than in the matched controls (Figure 1). At the same time, the glomerular volume was significantly greater in hypertensive individuals than in matched controls (Figure 1). Such increase in glomerular volume may constitute a compensatory mechanism. Of course it was important to exclude one artefact, i.e. that in hypertensive patients the glomeruli were simply obliterated or had completely disappeared as a result of hypertensive damage. In this study there was no histological evidence of glomerular loss (hypertensive nephropathy).

The findings of this postmortal human study fits nicely with a series of animal experiments which have shown that hypertension and normotension can be transferred from a donor to a recipient by transplanting a kidney, i.e. „blood pressure goes with the kidney” (5-7). The most elegant studies on this topics were reported by Rettig *et al* (6). He showed that, transplantation of a kidney from a genetically hypertension-prone donor rat, even when it had been kept normotensive from weaning by antihypertensive medication, caused a progressive increase of blood pressure in a recipient animal which was immunologically manipulated to prevent rejection. This finding is extremely interesting: a kidney genetically programmed to develop high blood pressure forces an organism programmed for normotension to develop hypertension, although the recipient's central nervous system, volume control systems, sympathetic nervous system, heart function etc are all geared for normotension. In contrast, and quantitatively less impressive, transplantation of a kidney from a donor genetically programmed for normotension lowered blood pressure in the recipient (7). Although animal experiments are very nice, most reader of this paper deal with hypertensive patients and not hypertensive rats. Is the above experimental observation also true for humans? Of course, no controlled studies are available where kidneys from patients with essential hypertension were transplanted to normotensive recipients or conversely. However uncontrolled data strongly suggest that recipients of kidneys from donors with essential hypertension develop hypertension more frequently than recipients of kidneys from normotensive donors (8, 9). It has also been shown that kidney graft recipients required more antihypertensive medication if the grafts had been obtained from genetically hypertension-prone donors (8). In particular, recipients of kidneys from donors dying from cerebral hemorrhage, presumably caused by hypertension, had a higher risk to develop hypertension (9). Because of numerous

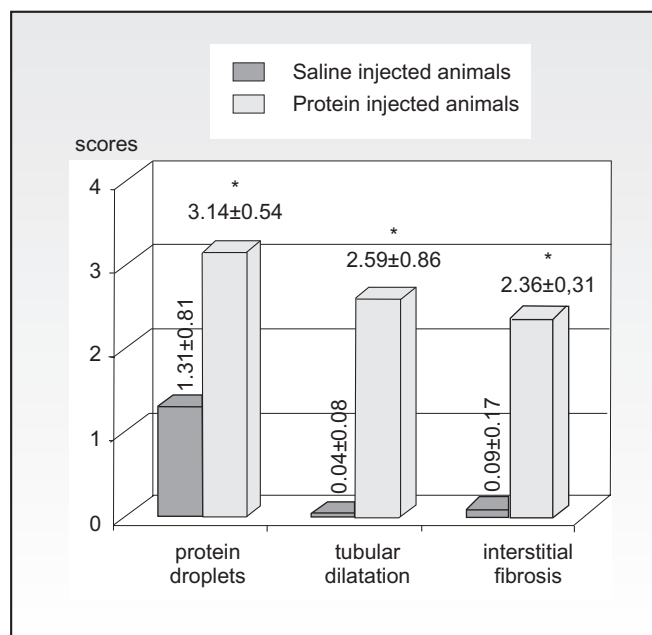


Figure 1 Number of glomeruli and glomerular volume in 10 middle aged victims of fatal accidents in whom hypertension and/or left ventricular hypertrophy was present compared to 10 normotensive controls of the same age, sex and body mass index
Modified after Keller *et al* (2)

confounding factors such as: the effects of brain death on graft function (10), bloodpressure elevating effect of calcineurin inhibitors etc. the findings of such studies must be taken with a grain of salt. However, Curtis *et al* (11) showed very convincingly, that conversly, the transplantation of a kidney from a normotensive donor can permanently normalise the blood pressure of recipients with essential hypertension. He studied 6 black patients with essential hypertension of unknown origin who became dialysis dependent as a result of hypertensive nephrosclerosis without any histologic signs of primary kidney disease. After these patients had received a kidney from a normotensive donor, all of them became normotensive and this persisted during a 4.5 years follow up. There was evidence of reversal of hypertensive damage to the heart and retinal vessels, and of completely normal blood pressure responses to salt deprivation and salt loading.

Which factors, genetic or environmental, could be potentially responsible for the hypertensinogenic effects of the kidney and, according to Brenner's hypothesis for so called „nephron underdosing”? Since the pioneering experiment of Weitz in the 20-ies of the last century we know that genetic factors play a key role in essential hypertension (12). We must, therefore, suppose that the number of functional nephrons is genetically determined. This hypothesis is also supported by the race dependent differences in glomerular count in humans (13). However, there are also many animal experiments and human studies which suggest that during the fetal period environmental factors may also influence renal

development. *Langley et al* (14) have shown that dietary protein restriction of pregnant rats caused high blood pressure in the offspring. In humans *Merlet-Benichou et al* (15) showed that newborns with lower birth weight (as an indirect sign of fetal malnutrition) had a lower nephron number than newborns with normal birth weight.

The role of the kidney in the pathogenesis of essential hypertension is probably not only due to potential structural alterations, such as lower nephron number, but also due to changes in kidney function. Based on experimental evidence 3 decades ago *Guyton* (16) proposed the hypothesis that a disturbance of the blood pressure/natriuresis relationship („renal function curve”) is responsible for blood pressure elevation in any form of hypertension. According to this concept, because the gain of the blood-pressure-natriuresis relationship overrides all other regulatory systems, the ultimate determinant of blood pressure must always be the renal handling of sodium. It is interesting that renal function, as reflected by the blood pressure-natriuresis – relationship, can be disturbed as a consequence of extrarenal causes. *Lombardi et al* (17) performed a very interesting experiment. In normotensive rats an increase in dietary sodium intake did not increase blood pressure because the blood pressure/natriuresis relationship was normal. However when normotensive rats had temporarily been rendered hypertensive by infusing angiotensin II and after they had subsequently become normotensive when angiotensin II infusion had been stopped, they had permanently become „sodium sensitive”. The kidney „remembered” so to speak the injury induced by angiotensin II. If these animals were later exposed to a high sodium intake their blood pressure increased and they again developed hypertension. The shift of the blood pressure-natriuresis-relationship under hormonal influences such as mineralo and glucocorticoid excess (18), testosterone (19) and estrogen (20) etc is well known. However it is also interesting that for example dietary factors such as high intake of unsaturated fatty acid (21), or high potassium intake (22, 23) can shift this relationship. These experimental findings prompted the DASH study, designed to investigate the influence of such dietary factors on blood pressure in humans (24).

2. RELATION BETWEEN RENAL DISEASE AND BLOOD PRESSURE It is well known that primary kidney diseases causes hypertension. Which mechanisms cause the increase of blood pressure in kidney disease?

Patients with kidney diseases are characterized by a disturbance of the blood pressure/natriuresis relationship. Elegant evidence for disturbed renal sodium excretion leading to hypervolemia was provided by *Schmid et al* (25). In his study blood pressure of patients with polycystic kidney disease (PKD) was increased after a high sodium load, even when glomerular filtration was still normal. In PKD patients, concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP) were higher indicating hypervolemia, both at low and high sodium intake.

It is well known that in patients with primary renal disease the activity of the renin-angiotensin system is inadequately high. *Kuczera et al* (26) showed in the isolated perfused hindlimb preparation of subtotaly nephrectomized rats that

this is true not only for the renal, but also for the local renin-angiotensin system of the vessel wall. In the kidney an important (but not the sole) mechanism, responsible for increased and unregulated renin secretion is luminal narrowing of preglomerular vessels because of vascular sclerosis. Consequently the baroreceptor will measure a falsely low perfusion pressure analogous to the kidney with a Goldblatt clip on the renal artery. More renin will therefore be secreted. In subjects with healthy kidneys plasma renin activity falls asymptotically with increasing blood pressure. In contrast in patients with kidney disease renin secretion is inadequately suppressed and plasma renin activity remains inappropriately high. In the past it was thought that the above two mechanisms i.e (a) alterations of the pressure/natriuresis relationship and (b) high activity of renin systems were the sole cause of hypertension in kidney disease. Today we know that this concept is an oversimplification.

DiBona et al (27) showed that the kidney contains chemoreceptors and baroreceptors. These receptors are stimulated in a diseased kidney (28). Afferent signals then travel to the hypothalamus where the activity of the centers controlling sympathetic tone is increased (29). This causes elevation of the efferent sympathetic nerve activity. This phenomenon is not only important for the development of high blood pressure, but also for progression of kidney disease. Non-hypotensive doses of the central sympathoplegic agent moxonidine reduced the development of glomerulosclerosis and of albuminuria in subtotaly nephrectomized rats (30). That this effect is not unique to the centrally acting drug moxonidine is shown by further experiments: metoprolol at doses which failed to affect systemic blood pressure (31), or surgical denervation of the kidney had a similar renoprotective effects (28, 29). This opens of course perspectives for the therapy of kidney diseases.

Is the sympathetic activity elevated in humans with kidney diseases as well? *Converse et al* (32) was the first to use microneurographic techniques and to document that sympathetic activity of the sural nerve was increased in dialysis patients. The number of discharges was doubled in hemodialyzed patients with chronic renal failure as compared to controls. On the other hand if the non-functional kidneys of dialysed patients had been removed by binephrectomy the frequency of discharges was completely normalized (32). Recently, *Hausberg et al* (34) showed that correction of uremia by kidney transplantation did not normalise elevated sympathetic nervous activity. It was normalized, however, by nephrectomy of the recipients own kidneys. These observations provide evidence that afferent signals emanating from the kidney cause sympathetic overactivity in humans as well.

Interestingly there are interactions between the renin angiotensin system and sympathetic nerve system. *Ligtenberg et al* (35) found that the elevated sympathetic activity of patients with chronic renal failure decreased after administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor. The same was recently showed by *Klein et al* (36) with respect to angiotensin II receptor type 1 blocker. This could be one of the reasons why angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor type 1 blockers prevent progression of kidney diseases.

Table 1. Blood pressure status, ventricular septum thickness (VS) and mitral inflow velocity (E/A= velocity, early diastole/atrial contraction) in patients with IgA glomerulonephritis and normal inulin clearance [after ref (37)]

	Casual BP (mmHg)		24-h BP (mmHg)		Day-time BP (mmHg)		Night-time BP (mmHg)		VS (mm)	E/A ratio (m/s)
	Syst	Diast	Syst	Diast	Syst	Diast	Syst	Diast	Syst	Syst
Glomerulonephritis (n=20)	125 (110-140)	80 (70-90)	124.5 (107-135)	76.5 (69-84)	129 (107-141)	82 (73-88)	111 (97-129)	64.8 (56.5-72)	9.0 (7-12)	1.77 (1.03-2.42)
Matched controls (n=20)	120 (105-130)	72.5 (60-85)	114.5 (106-135)	70.5 (62-79)	119 (108-144)	75 (66-87)	103 (91-117)	58 (48-70)	8.0 (7-9.5)	2.29 (1.61-3.19)
p	0.04	0.04	0.007	0.0006	0.012	0.003	0.003	0.001	0.001	0.0003

Clinical and experimental evidence shows that patients with chronic renal failure have a significantly greater incidence of cardiovascular complications (37). In this context there is of interest, that endothelial dysfunction has been demonstrated, which is in part due to reduced nitric oxide (NO) production (38). This leads to reduced endothelial cell dependent vasodilation (39). One of the possible causes of reduced NO production is the inhibition of NO synthase (NOS) by the competitive antagonist asymmetric dimethyl arginine (ADMA). An elevated plasma concentration of ADMA was found even in renal patients with normal inulin clearance (40). According to our observations in vitro, a complementary abnormality reducing NO dependent vasodilation, is reduced NO bioavailability in uremic rats (41) and patients (42) presumably secondary to scavenging by reactive oxygen species. In any case, endothelial NO dependent vasodilation is impaired in uremia, contributing to increased total peripheral resistance.

In summary, a number of factors participate in the pathogenesis of hypertension of patients with kidney disease:

- disturbed pressure-natriuresis relationship causing sodium retention,
- inappropriately high activity of renin-angiotensin system
- increased activity of the sympathetic nervous system and
- endothelial cell dysfunction leading to reduced vasodilation.

3. AT WHAT STAGE OF KIDNEY DISEASE DOES BLOOD PRESSURE INCREASE?

In the past, the misconception prevailed that blood pressure increased only once glomerular filtration rate was markedly reduced. This view is definitely not correct. In children with a nephrotic syndrome, Küster *et al* (43) found that blood pressure values were systematically higher during the nephrotic episode than after remission of the disease. That a reduction of whole kidney glomerular filtration rate (GFR) is not a prerequisite for the increase in blood pressure was also shown by Stefanski *et al* (Table 1) (44). In patients with biopsy-confirmed IgA glomerulonephritis and normal inulin clearance, he observed

higher 24 h blood pressure values and this was accompanied by greater septal thickness and evidence of impaired compliance of the left ventricle. Thus blood pressure (especially nighttime blood pressure) increases and leads to target organ injury even when overall GFR is still normal. (A normal overall GFR does of course not preclude loss of nephrons since single nephron GFR is compensatorily increased in the remnant nephrons.) Consequently we propose that such patients should be treated with antihypertensive drugs even when blood pressure values are still in the range of normotension.

4. GENETIC PREDISPOSITION TO HYPERTENSION INCREASES THE RISK TO DEVELOP RENAL DISEASE

It has recently emerged that the relationship between kidney disease and hypertension is quite complex. Whilst undoubtedly renal disease causes hypertension, there is increasing evidence that a genetic predisposition to hypertension increases the risk to develop renal disease. This has been shown in patients with glomerulonephritis (Table 2) (45). Blood pressure values were higher in the parents of

Table 2. Blood pressure status of parents with biopsy-confirmed glomerulonephritis and controls [after ref (38)]

	Glomerulonephritis (n=39)	Control (n=87)
Hypertensive	43 (68%)	56 (41%)*
Normotensive	20 (32%)	82 (59%)

Significant difference (by χ^2 test) between hypertensives versus others with glomerulonephritis and controls. Hypertensive – blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or on antihypertensive medication

patients with glomerulonephritis than in the parents of matched controls. The same is true for diabetic nephropathy. Higher blood pressure values were found in parents of type 1 diabetic patients with as compared to parents of patients without nephropathy (46). *Strojek et al* (47) found higher blood pressure values by ambulatory blood pressure measurement in offsprings of type 2 diabetic patients with, as compared to offsprings of type 2 diabetic parents without diabetic nephropathy (Table 3). In the offsprings of diabetic parents with nephropathy, blood pressure was also sodium-dependent compared to offsprings of diabetic parents without hypertension. The increased salt sensitivity is therefore possibly an interesting intermediate phenotype predisposing to the development of kidney disease.

5. WHAT IS THE APPROPRIATE TARGET BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASE?

There has been increasing recognition in recent years that elevation of blood pressure or frank hypertension are factors of overriding importance in the progression of renal failure. The deleterious effect of high blood pressure values on progression has first been proven by observational studies in diabetic (48, 49) and later non-diabetic renal disease (50). However, observational studies do not prove causality. To this end, interventional studies are necessary. Meanwhile, it has been shown that lowering of blood pressure by antihypertensive medication attenuates progression of renal insuffi-

Table 3. Blood pressure and urinary albumin excretion in offspring of parents with type 2 diabetes according to absence or presence of diabetic nephropathy in the parents [after ref (40)]

	Parents type 2 diabetes	
	Without nephropathy offspring (n=30)	With nephropathy offspring (n=26)
Ambulatory blood pressure (mmHg systolic)	117 ±12.9	125 ±16.9
Albumin excretion rate (g mL ⁻¹)	4.8 (0.36–17.5)	7.8 (1.04–19.0)
Increase in urinary albumin after ergometry	6.3 fold (1.5–231)	16-fold (1.2–236)

ciency both in patients with diabetic and nondiabetic renal disease (Table 4). Once the detrimental effect of high blood pressure on progression of renal disease had been established,

Table 4. Selected studies showing renoprotective properties of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor type 1 antagonists (ATRB)

Study (Reference)	AIPRI (53)	REIN (54)	Lewis et al. (55)	IDNT (56)	RENAAL (57)
Study group	Various nephropathies*	Non diabetic nephropathy	Nephropathy in type 1 diabetes	Nephropathy in type 2 diabetes	Nephropathy in type 2 diabetes
Sample size	583	323	409	1715	1513
Planned duration of follow-up (years)	3.0	2.2	3.0	2.6	4.5
Study medication (ACEI or ATRB)	Benazepril	Ramipril	Captopril	Irbesartan	Losartan
Dosage of study medication (mg/d)	10	1.25–5.0	75	75–300	50–100
Baseline serum creatinine concentration (μmol/l)	186	194	115	148	168
Relative risk (95% CI) of ESRD in the treated group	0.89 (0.06–14.2)	0.51 (0.30–0.87)	0.50 (0.18–0.70) [#]	0.83 (0.62–1.11)	0.75
Relative risk (95% CI) of doubling serum creatinine in the treated group	0.44 (0.27–0.70)	0.47 (0.29–0.77)	0.48 (0.16–0.69)	0.71 (0.54–0.92)	0.72

* mainly non diabetic nephropathy - diabetic nephropathy was the cause of renal insufficiency only in 21 of 583 patients,

[#] combined end points (death, dialysis or kidney transplantation) relative risk

an important issue arose i.e. which blood pressure value is optimal for the patient with progressive renal disease?

There is a continuous increase of renal risk with increasing blood pressure without a definite threshold. One piece of observation comes from the study of *Opelz et al* (51) that in renal graft recipients (as one model of renal damage) 6 year graft survival is progressively worse for increasing levels of systolic blood pressure measured 1 year after kidney transplantation (at the time when postoperative technical and immunological problems have mostly been eliminated). The relative risk of graft loss for a systolic blood pressure between 140–149 mmHg was higher by 19%, and for values above 179 mmHg the relative risk was even increased by 117%. The relationship between systolic blood pressure and graft function was especially impressive in young graft recipients. In young recipients even more so than in adults systolic blood pressure values still in the normal range significantly increased the risk of transplant failure.

Interestingly systolic blood pressure was much more predictive than mean or diastolic blood pressure. This observation is surprising because normally the glomerulus is protected against the pulsatile variation of blood pressure in the aorta by the high resistance of preglomerular arteries. This paradoxical observation can be rationalized with the concept that in the acutely injured kidney afferent preglomerular vessels vasodilate as a response to the acute injury. Such dilated vessels are not able to autoregulate to the pressure load, so that aortic blood pressure, and its pulsatile variation, can be more easily transmitted into the glomerular vascular bed, causing glomerular hypertension (52, 53). In the long run, the afferent vessels will develop sclerotic lesions as well, further contributing to conduction of systemic pressure into the glomeruli.

The transplanted kidney graft is a good model of kidney injury and „mutatis mutandis” the same should be true for diabetic or nondiabetic kidney disease. One could argue that in hypertensive graft recipients an elevated systolic blood pressure only indicates that latent kidney injury is present which could not yet be detected by measuring serum creatinine concentrations. For several reasons this is extremely unlikely. The most convincing argument comes from the observation that the same relationship between systolic blood pressure 1 year after transplantation and 7 year graft survival is found in transplant recipients without any rejection episodes within the first year after transplantation. In other words, high blood pressure is associated with long term outcome even in the absence of rejection. This observation is consistent with the hypothesis that blood pressure is, at least in part, the cause, and not the consequence, of kidney malfunction.

The concept that there is a continuous increase of renal risk with increasing blood pressure without a definite threshold has recently been confirmed by a meta-analysis of all controlled intervention trials in patients with non-diabetic renal disease. The best renal prognosis was found in individuals with systolic blood pressure values lower than 110 mmHg (54). *Peterson et al* (55) analysed the data of The Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) and showed that in patients with proteinuric renal disease a direct relationship

existed between achieved blood pressure and loss of renal function. The lower the achieved mean arterial pressure values, the lower the rate of loss of glomerular filtration rate (GFR). A minimum rate of loss of GFR was seen when a mean arterial blood pressure of 85–90 mmHg was reached. More recently, *Schrier et al* (56) showed that in normotensive patients with diabetes mellitus type 2, intensive ($\approx$ 128/75 mmHg) as compared to moderate ($\approx$ 137/81 mmHg) blood pressure control, resulted in decreased progression from normalalbuminuria to microalbuminuria and from microalbuminuria to overt proteinuria.

As a result, today there is widespread consensus that in patients with proteinuric renal disease, blood pressure should be lowered to values below the currently accepted upper value of normotension, i.e. 130/85 mmHg (57, 58). Most authorities propose a target blood pressure of 120/75 mmHg (59, 60). Such low blood pressure values are beneficial also for prevention of target organ damage in other organ systems such as the heart or brain. Nevertheless, therapeutic lowering of blood pressure must be done slowly, because of endothelial dysfunction and impaired vasodilation in hypertensive patients, and stenotic lesions of the extracranial vessels have to be excluded (61).

6. SHOULD ANTIHYPERTENSIVE AGENTS BE ADMINISTERED ACCORDING TO BLOOD PRESSURE ONLY?

First animal experimental evidence suggested, the superior effect of antihypertensive drugs targeted at the renin-angiotensin system, compared to antihypertensives not influencing the renin-angiotensin system (62). A number of prospective clinical studies showed that the intensity of proteinuria is closely related to the rate of renal failure progression, both in diabetic and nondiabetic nephropathies. Drugs blocking renin angiotensin system have shown striking antiproteinuric properties. Therefore there is no more doubt that pharmacological blockade of this system by administration of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor type 1 blockers (ATRB) provides blood pressure-independent renoprotection. The results of the major studies, i.e. the AIPRI (63) and REIN (64) trials in non-diabetic renal disease and the Lewis trial in type 1 (65) as well as the IDNT (66) and RENAAL (67) trials in type 2 diabetes are summarized in table 4. In one of the above mentioned studies performed by the Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (63) patients with proteinuria <1 g; 1–3 g and >3 g per day were treated either with an ACEI (Ramipril) or placebo. Under placebo the loss of GFR increased with increasing proteinuria. On the other hand it was the high risk patients with high proteinuria who had the most pronounced advantage from treatment with Ramipril. This benefit was independent of blood pressure, because patients in both groups were treated to reach identical casual blood pressure values.

Why is proteinuria so destructive to the kidney? According to recent concepts, proteinuria is a „nephrotoxin” (68) and exposure of tubular epithelial cells to protein induces cell activation and causes an inflammatory phenotype (69). Recently *Gross et al* (70) elegantly proved this point in amphibians. The kidneys of Axolotl contains not only closed

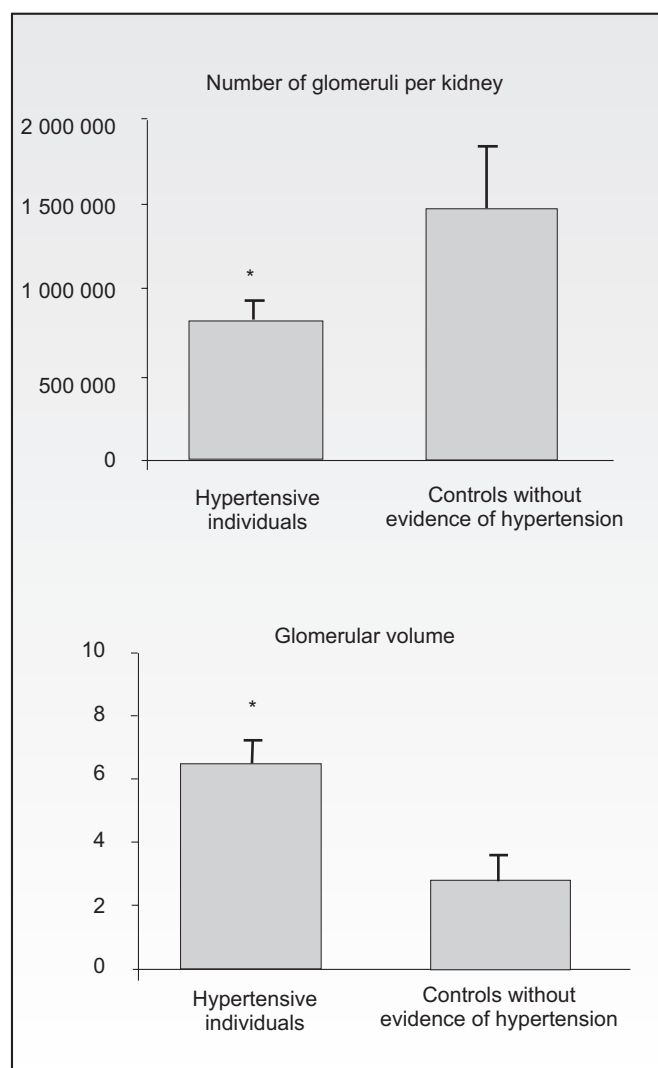


Figure 2 Morphological features of renal damage in the amphibian kidney (Axolotl) after injection of protein into the peritoneal cavity. Protein droplets, tubular dilatation and interstitial fibrosis were evaluated using a scoring system (scores from 1 to 4). Data taken from Gross et al (60).

nephrons receiving filtrate from glomeruli, but also nephrons with ciliated peritoneal funnels that have access to the peritoneal fluid. Injection of protein into the peritoneal cavity fails to expose closed nephrons to a protein load, but causes selective uptake and storage of proteins in tubular epithelial cells of nephrons which have access to peritoneal cavity. Protein-loaded tubuli showed luminal dilatation and accumulation of protein and lipid containing droplets. This was accompanied by fibrosis in the interstitium surrounding protein-loaded nephrons but not the other nephrons (*Figure 2*). The protein loaded tubular cells exhibited pronounced immunohistochemical staining for TGF- β , fibronectin and collagen I. This experiment proves that proteinuria is not merely a marker of the severity of glomerular injury, but also a

direct tubulotoxic agent. Therefore interventions that reduce proteinuria should be beneficial for the maintenance of kidney function.

Praga and Morales (71) recently documented that even in normotensive patients (mean arterial blood pressure 82 mmHg) long-term ACEI treatment caused a sustained decrease of proteinuria while renal function remain stable. In patients with IgA nephropathy Palla et al (72) showed that increasing the dose of ACEI resulted in progressive reduction of proteinuria, although blood pressure values were not reduced any further. In animal experiments increasing the dose of ACEI led to blood pressure independent clear-cut further reduction of progression (73). Without going into details the cause why doses which failed to further lower blood pressure are beneficial is probably that in the renal interstitium and in the tubular fluid the concentration of angiotensin II is about 100 times higher than in the plasma (74). The angiotensin II concentration in these fluids is only minimally influenced by systemic application of Enalapril suggesting that penetration into deep compartments is problematic. In this study interestingly differences were found between different ACEI and ATRB. The opinion is widely held that when proteinuria in a renal patient exceeds 1 g per day, the dose of ACEI or ATRB should be further increased until proteinuria is reduced to the target value.

Based on the data of the MDRD study (55) Peterson et al postulated that in patients whose urinary protein excretion exceeded 1 g per day one should aim for blood pressure values of at least 125/75 mmHg in order to maximally reduce the rate of progression of renal insufficiency. In the patient with a lower rate of protein excretion higher blood pressure value can be accepted. It is reasonable to think, however, that in the long run, lower blood pressure values are better even in these patients.

In conclusion it should be stated that in patients with diabetic and nondiabetic renal disease proteinuria is a further, and partially blood pressure independent, indication for antihypertensive treatment with ACEI and ATRB.

ACKNOWLEDGEMENT This paper has been supported by a Marie Curie Fellowship (to MA) of the European Community programme: *Improving the Human Research Potential and the Socio-economic knowledge base* under contract number: HPMF-CT-2001-01501, by the Semmelweis University Exchange Program with the University of Heidelberg (to PH), and DAAD A03/34069 (to PH).

REFERENCES

1. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1:335-347.
2. Cullen-McEwen LA, Kett MM, Dowling J, Anderson WP, Bertram JF. Nephron number, renal function and arterial pressure in aged GDNF heterozygous mice. *Hypertension* 2003; 41:335-340.

3. Fassi A, Sangalli F, Maffi R, Colombi F, Mohamed EI, Brenner BM, Remuzzi G, Remuzzi A. Progressive glomerular injury in the MWF rat is predicted by inborn nephron deficit. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1399-406.
4. Keller GK, Zimmer GZ, Buzello M, Ritz E, Mall G, Amann K. Association between nephron number and development of hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:101-109.
5. Bianchi G, Fox U, DiFrancesco GF, et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1974; 47:435-438.
6. Rettig R, Folberth C, Stauss H, et al. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am J Physiol* 1990; 258: F606-F611.
7. Patschan O, Kuttler B, Heeman U, et al. Kidneys from normotensive donors lower blood pressure in young transplanted spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997; 273: R175-180.
8. Guidi E, Bianchi G, Rivolta E, et al. Hypertension in man with a kidney transplant: Role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41:14-21.
9. Strandgaard S, Hansen U. Hypertension in renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoidal haemorrhage. *Br J Med* 1986; 292:1041-1044.
10. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Beato F, Tullius SG, Neuhaus P, Hancock WW, Tillney NL. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 2474-2481.
11. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309:1009-1014.
12. Weitz W. Zur Ätiologie der genuinen oder vasculären Hypertension. *Zeitschr Klin Med*, 1923; 96, 151
13. Mackenzie HS, Brenner FM. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kid Dis* 1995; 26:91-98.
14. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999; 64:965-974.
15. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Vilar J, Moreau E, Freund N, Lelievre-Pegorier M. Nephron number: variability is the rule. Causes and consequences. *Lab Invest* 1999; 79:515-527.
16. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-594.
17. Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P, Suga S, Schwartz SM, Johnson RJ. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to Angiotensin II. *Hypertension* 1999; 33: 1013-1019.
18. Kimura G, Saito F, Kojima S, Yoshimi H, Abe H, Kawano Y, Yoshida K, Ashida T, Kawamura M, Kuramochi M, et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1987; 10:11-15.
19. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001; 37:1199-208.
20. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. *Am J Med Sci* 1978; 276:33-55.
21. Norton GR, Woodiwiss AJ, Trifunovic B. Renal effects of a high unsaturated fat diet in renal artery stenosis in rats. *Experientia* 1996; 52:34-41.
22. Pamnani MB, Chen X, Haddy FJ, Schooley JF, Mo Z. Mechanism of antihypertensive effect of dietary potassium in experimental volume expanded hypertension in rats. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22:555-69.
23. Zhou MS, Nishida Y, Yoneyama H, Chen QH, Kosaka H. Potassium supplementation increases sodium excretion and nitric oxide production in hypertensive Dahl rats. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21:1397-411.
24. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
25. Schmid M, Mann JF, Stein G, Herter M, Nussberger J, Klingbeil A, Ritz E. Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease. *J Hypertens* 1990; 8:277-283.
26. Kuczer A, Hilgers KF, Lissos C, Ganten D, Hilgenfeldt U, Ritz E, Mann JF. Local angiotensin formation in hindlimbs of uremic hypertensive and renovascular hypertensive rats. *J Hypertension* 1991; 9:41-48.
27. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75-197.
28. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertens* 1995; 25:878-882.
29. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51:722-727.
30. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotally nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1469-1478.
31. Amann K, Koch A, Hofstetter J, et al. Glomerulosclerosis and progression: Effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers. *Kidney Int* 2001; 60:1309-1323.
32. Odoni G, Ogata H, Oberhauser V, Amann K, Rump LC, Ritz E, Orth S. Surgical renal denervation in subtotally nephrectomized rats reduces structural renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:626A
33. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1912-1918.
34. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:1974-1979.
35. Ligtienberg G, Blankestijn J, Oey L, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340:1321-1328.
36. Klein IH, Ligtienberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:425-430.
37. Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S26-29.
38. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal diseases. *Kidney Int* 2000; 58:1261-1266.
39. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities in endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83:205-209.
40. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:170-176.
41. Bagi Z, Hamar P, Koller A. Chronic Renal Failure Leads to Reduced Flow-Dependent Dilation in Isolated Rat Skeletal Muscle Arterioles due to Lack of NO-mediation. *Kidney Bloodpressure Research*, in press.
42. Cupisti A, Rossi M, Placidi S, Caprioli R, Morelli E, Vagheggini G, Barsotti G. Responses of the skin microcirculation to acetyl-

- choline and to sodium nitroprusside in chronic uremic patients. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30:157-62.
43. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10 (Suppl.1):76-80.
44. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50:1321-1326.
45. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8:573-577.
46. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47:439-444.
47. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E, et al. Nephropathy of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney Int* 1997; 51:1602-1607.
48. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285:685-688.
49. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 28:1175-1179.
50. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int*, 1989; 35:670-674.
51. Opelz G, Wujciak T, Ritz E for the Collaborative Transplant Study: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*, 1998; 53, 217-222.
52. Wehner H, Nelischer G. Morphometric investigations on intrarenal vessels of streptozotocin-diabetic rats. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419:231-235.
53. Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest* 1984; 73(5):1448-1461.
54. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Landa M, Maschio G, Marcantonio C, de Jong PE. The influence of urine protein excretion on the benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-diabetic renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:63A.
55. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Int Med* 1995; 123:754-762.
56. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097.
57. American Diabetes Association: Standards of Medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetic Nephropathy. Diabetes Care* 2002; 25:85-89.
58. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
59. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JNC VI) *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
60. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, 1996; 334:939-945.
61. Prospective studies collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360:1903-1913.
62. Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, Paul LC. Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function *Transplantation* 1996; 62:1634-1642.
63. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric: Non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-1863.
64. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
65. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860.
66. Brenner BM, Cooper MK, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
67. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003, 63(4):1499-1507.
68. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456.
69. Brunskill NJ. Albumin and proximal tubular cells – beyond endocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1732-1734.
70. Gross ML, Hanke W, Koch A, Ziebart H, Amann K, Ritz E. Intraperitoneal protein injection in the axolotl: the amphibian kidney as a novel model to study tubulointerstitial activation. *Kidney Int* 2002; 62:51-59.
71. Praga M, Morales E. Renal damage associated with proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62:S42-S46.
72. Palla R, Panichi V, Finato V, et al. Effect of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997 12:234-235.
73. Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF-beta over-expression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int*, 1998 ; 54:1570-80.
74. Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2207-2212.

Diureticus terápia.

1. Elmélet

The treatment with diuretics

1. Theory

Radó János

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

ÖSSZEFOGLALÁS A diureticumok a XX század legnagyobb gyógyszerfelfedezései közé tartoznak, egyesek szerint több beteg életét hosszabbították meg, mint az antibiotikumok. A diureticus kezelés indikációi és gyakorlata az elmúlt évtizedekben sokat változott. A diureticumokat hypertóniában, valamint az oedemával járó megbetegedésekben, így a szív-, máj- és vesebajos vizenyőben, illetve oedemával nem járó bizonyos megbetegedésekben is használjuk. A diureticumokat felosztjuk: (1) ozmotikus, (2) karboanhidrázbénító, (3) thiazid, (4) kacs („nagyhatású”) és (5) káliummegtakarító vegyületekre. A thiazidvegyületek a „közepesen” erős diureticumok, a kacsdureticumok „nagyhatásúak”, míg a káliummegtakarító vegyületek „gyengék”.

A kacsdureticumok a distalis nephronban a Na-K-2Cl kotranszporterre, a thiazidok a Na-Cl kotranszporterre, a K-megtakarítók a Na-csatornákra hatnak. A diureticumoknak hypokalaemizáló, illetve hyperkalaemizáló és eukalaemiás típusai ismeretesek. Hypertóniában leggyakrabban a thiazidokat és káliummegtakarítókat adjuk, míg veseelégtelenségben az oedema és hypertonia kezelésére főként a kacsdureticumokat. A refrakter oedema és hypertonia eseteiben a kacsdureticumokat thiazidvegyületekkel kombinálva alkalmazzuk; a diureticus hatás drámai fokozódása várható, amikor a fenti vegyületek kombinációját még káliummegtakarító vegyületekkel (spironolacton, triamteren, amilorid) is kiegészítjük. Veseelégtelenségben káliummegtakarító vegyületek alkalmazásakor különleges óvatosság szükséges, a legtöbb esetben ezek a gyógyszerek kontraindikáltak.

SUMMARY Diuretics belonging to the greatest discoveries of the 20th century prolonged the life of more patients than did the antibiotics according to certain opinions. The indications and the practice of diuretic treatment changed much in the past decades. Diuretics are used in hypertension as well as in diseases associated with edema due to cardiac, liver and renal disorders. They are also used in certain other abnormalities usually not associated with sodium and water retention. Diuretics are classified as (1) osmotic, (2) carbo-anhydrase enzyme inhibitor, (3) „thiazide”, (4) „loop” (high ceiling) and (5) potassium sparing compounds. Loop diuretics are very potent drugs, while the potassium sparing compounds are weak diuretics

The thiazide diuretics are placed in between. In the distal nephron loop diuretics are acting on the Na-K-2 Cl co-transporter, the thiazides on the Na-Cl co-transporter and the potassium sparing diuretics on the sodium channels. Hypokalemic, hyperkalemic and eukalemic diuretic drugs are known. In essential hypertension generally thiazide or/and potassium sparing compounds are used while in renal insufficiency edema and hypertension is treated with loop diuretics. In cases of refractory edema and hypertension a combination of thiazides and loop diuretics are recommended; a dramatic increase of the diuretic effect is expected in response to supplementation of the above combination with anti-kaluretic drugs (spironolactone, triamterene, amiloride). In renal insufficiency potassium sparing compounds must be administered with extreme caution, in most of the cases these drugs are contraindicated.

A diureticus terápia mára sok betegséget átívelő, igen kiterjedten használt kezelésmóddá vált, elismerten életmentő és életmeghosszabbító céllal, ami biztonságos azoknak a tapasztalt kezében, akik a fortélyait ismerik.

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

The treatment with diuretics today has been broadened to several disorders and used very frequently with definite life saving and life prolonging purposes safely in the experienced hands of those who knows the tricks of its administration.

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

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):162–176.

RÖVID TARTALOM

A diureticumokról általában
Diureticumok felosztása és rövid áttekintése
Diureticumok támadáspontja és alapvető hatásai
Ozmotikus diureticumok
Thiazidvegyületek
Karboanhidrázgátló diureticumok
Kacsdiureticumok
Káliummegtakarító vegyületek
Eukalaemiás diureticumok
A diureticumok és a kálium-anyagcsere

A DIURETICUMOKRÓL ÁLTALÁBAN Az első („higanyos”) diureticumokat *Saxl és Heilig* 1920-ban, a „thiazidokat”, és a „káliummegtakarító” vegyületeket az ötvenes évek végén, a „kacsdiureticumokat” az 1960-as évek közepén vezették be a klinikai orvosi gyakorlatba (58, 90). *A diureticumok a XX. század legnagyobb gyógyszerfelfedezései közé tartoznak, egyesek szerint több beteg életét hosszabbították meg, mint az antibiotikumok.* A diureticus kezelés indikációi és gyakorlata az elmúlt évtizedekben sokat változott (11, 14, 31, 52-58). Hosszú idő telt el, míg az adagolás és a különböző vegyületek együttes alkalmazásának szabályai kialakultak. Még több, amíg a mellékhatások és elháríthatóságuk felismerése megtörtént (1, 2, 21, 23-30, 48, 49, 63-65, 79, 82).

A diureticumok – tágabb értelemben – vizeletképző („vízhajtó”) gyógyszerek. *A klinikai gyakorlatban elfogadott felfogás szerint azonban csak azokat tekintjük ilyen gyógyszereknek, amelyeknek hatására a szervezetből a bevittnél több só választódik ki.* Alkalmazásuk célja szerint tehát a „vízhajtók” tulajdonképpen „sódiureticumok” (salureticumok). A teljesség kedvéért meg kell említenünk, hogy a legszélesebb értelemben és leginkább az egészséges szervezetben a csapvíz, a konyhasó és a káliumsó is „vízhajtó”. Valóságos, de gyenge diureticumokként figyelembe vesszük a kávé és a tea hatóanyagait, és árulnak „vízhajtó gyógyteát” is. A diureticumokat hypertóniában, valamint az oedemával járó megbetegedésekben, így a szív-, máj- és vesebajos vizenyőben és oedemával nem járó bizonyos megbetegedésekben is használjuk, gyakran egymagukban, máskor egymással, illetve nem diureticum gyógyszerekkel kombinációban; utóbbiak legtöbbször anti-

hypertensív vegyületek. Megtanítás után sok beteg, nehéz helyzetben orvoshoz való szoros kötöttség nélkül, saját döntés alapján is tudja e készítményeket használni. A per os adható diureticumok bevezetése óta, veszély (pl. ismétlődő tüdővizenyő) fenyegetése esetén, sok (egyébként orvoshoz nem szívesen járó) beteg tartja magát életben elfogadható vérnyomással, vizenyőmentesen.

A diureticumok sokszor reménytelennek látszó betegekben is életmentőnek bizonyultak. Használatukat meg kell tervezni. A nehéz esetekben szükséges *erélyes beavatkozás megvalósítható a diureticumok megfontoltan összeállított kombinációival, melyek sokszor kevesebb vegyület felhasználásával küzdik le a korábban több gyógyszerre sem válaszoló „refrakter” oedemát.*

DIURETICUMOK FELOSZTÁSA ÉS RÖVID ÁTTEKINTÉSE A diureticumokat felosztjuk: (1) ozmotikus, (2) karboanhidrázbénító, (3) thiazid, (4) kacs („nagyhatású”) és (5) káliummegtakarító vegyületekre (*1. táblázat*).

A transzportmechanizmusok működését az *1. ábrán* foglalkozunk össze.

[Nem szerepel a felosztásban a történelmi érdekességű higanyos diureticum és a purinszármazékok (koffein, theophyllin). Ugyancsak nem szerepel ebben a munkában helytakarékosság miatt egy, a diureticumok mellékhatására vonatkozó külön fejezet, bár néhány mellékhatásról szólunk valamennyit egy-egy további fejezetben. A leglényegesebb diureticus mellékhatásról „A diureticumok és a kálium-anyagcsere” fejezetben teszünk majd említést.]

A kacsdiureticumok erősek, a thiazidok közepesek, a káliummegtakarítók gyengék. A proximalis tubulusra hatnak a karboanhidrázgátlók, a Henle-kacs leszálló szárára az ozmotikusak, a Henle-kacs felszálló szárára a kacsdiureticumok, a distalis tubulus kezdetére a thiazidok, a distalis tubulus végére és a gyűjtőtubulusra a káliummegtakarítók. A karboanhidrázgátlók a proximalis tubulusban a Na-H antiporterre, a kacsdiureticumok a Na-K-2Cl kotranszporterre, a thiazidok a Na-Cl kotranszporterre, a káliummegtakarítók a Na-csatornákra, a Na-K, illetve Na-H ioncserélő mechanizmusra hatnak. A spironolacton az aldosteron kompetitív antagonistája, az amilorid és triamteren aldosteron nélkül is hat. A thiazidok hatástartama lehet rövid (8–12 óra), közepesen hosszú (24 óra), hosszú (48–72 óra). Hatásmechanizmusuknál fogva a diureticumok növelik a diuresist és a Na-kiválasztást, hypo-

1. táblázat. A diureticumok hatásának helye a nephronban, hatásmechanizmusa, hatékonysága és a vizelet összetétele

A hatás helye	Diureticum	Gátolt transzport	Filtrált Na ⁺ reabsorptiója	Filtrált Na ⁺ kiválasztott hányada	Kiválasztott ion hányada
Proximalis tubulus	acetazolamid	Na-H csere	67%	2–3%	Na ⁺ , HCO ₃ ⁻ , K ⁺
Henle-kacs le szálló szára	Ozmotikus	H ₂ O	0%	változó	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻
Henle-kacs fel szálló szára	Furosemid	Na-K-2Cl kotranszport	25%	<25%	Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , H ⁺ , PO ₄ ³⁺ , Ca ²⁺ : 30%, Mg ²⁺ : 60%
Distalis tubulus	Thiazidok	Na-K kotranszport	7%	<3%	Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , Mg ²⁺ , HCO ₃ ⁻ , Ca ²⁺ csökken!
Gyűjtő tubulus	Káliummegtakarítók	Na-csatorna	3%	1%	Na ⁺ , Cl ⁻ K ⁺ csökken! H ⁺ csökken! Ca ²⁺ , Mg ²⁺ csökken!

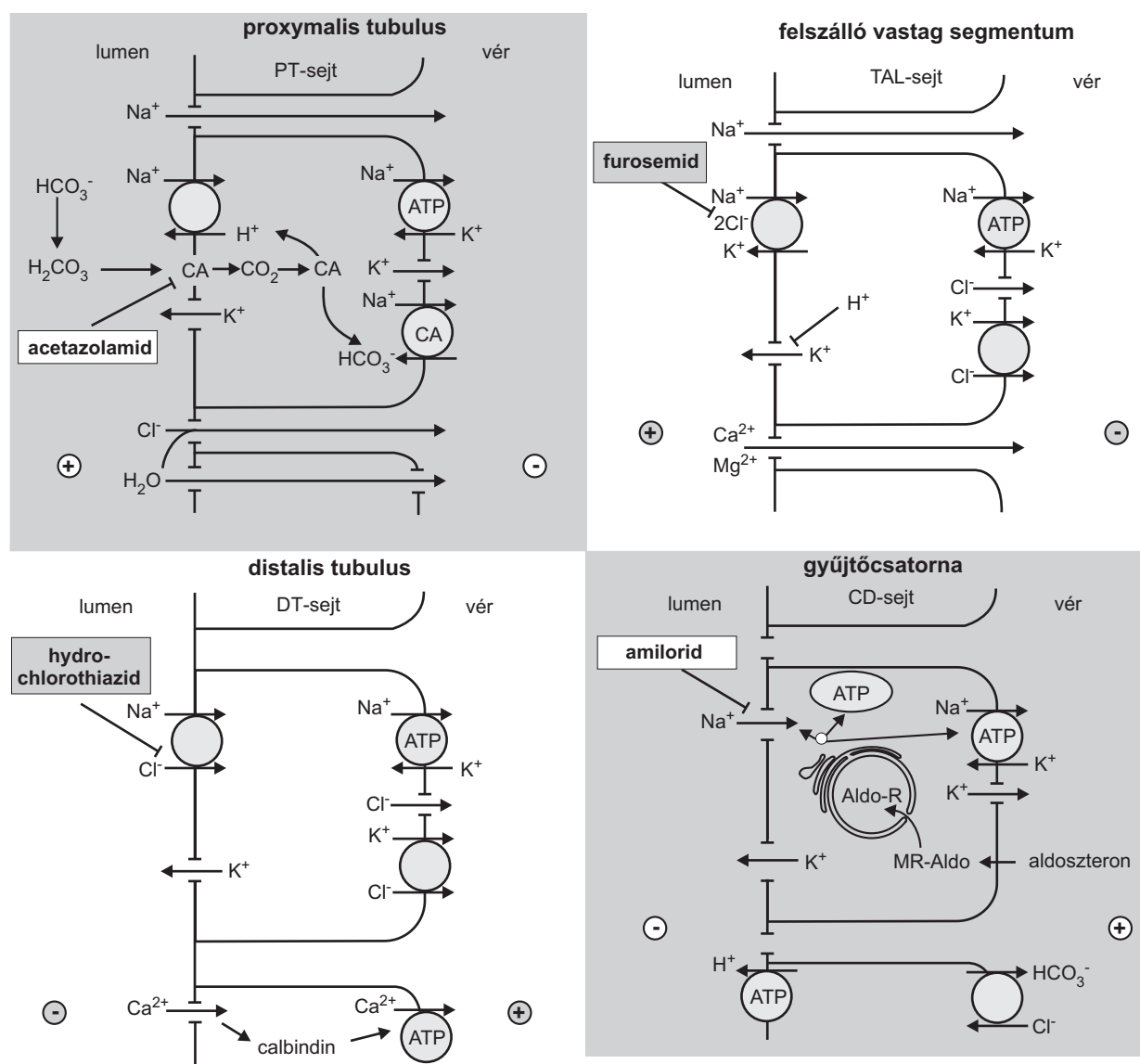
volaemiát okoznak, csökkentik a testsúlyt és a vérnyomást. Alkalmazásuk kapcsán előforduló elektrolit-rendellenességek közül a legfontosabbak a bicarbonaturia és hyperchloraemiás acidosis (karboanhidrázgátló után), kaluresis és hypokalaemiás alkalosis (kacs- és thiazid diureticum után), hyponatraemia, hyperkalaemia és acidosis (káliummegtakarítók után) (63). A diureticumoknak hypokalaemizáló (6, 21), illetve hyperkalaemizáló (27, 28) és eukalaemiás (18) típusai ismeretesek. *A diureticumok hatására bekövetkező káliumvesztés a distalis tubularis nátriumreabsorptiótól, a distalis folyadékáramlás volumenétől, az aldosteronhatás erősségétől és az alkalosis fokától függ.*

Káliumvesztés elhárításához sómegvonás, acidifikálás és káliumadás, valamint a káliumvesztő és káliumspóroló diureticum típus kombinálása lehet szükséges. A diureticumok átmenetileg hypovolaemiát, perctérfogat-csökkenést (104), fokozott sympathicus aktivitást, hyperreninaemiát és vasoconstrictiót okozhatnak, de *hatásuk legvégső eredménye a perifériás rezisztencia esésével a magas vérnyomás csökkenése* (60). A diureticumok különösen előnyösek a hyporeninismusos (42), öreg (91) és fekete bőrű betegek (31), valamint a vesebetegek hypertóniájában (52). A diureticumok egymagukban is alkalmazhatók, de a legtöbb hypertóniás esetben a többi antihypertensív szer potencírozására adjuk őket (9, 91). A hypertónia tartós kezelése során a bal kamrai hypertrophia és vascularis remodeling visszafejlődik, ritkábbá válnak a coronariás események és a stroke (7, 8, 10, 19, 35, 36, 39, 41, 44-47, 98, 99, 101). Hypertóniában leggyakrabban a thiazidokat és káliummegtakarítókat (31) adjuk, míg veseelégtelenségben az oedema és hypertónia kezelésére főként a kacsdiureticumokat (1-5, 42, 92-97, 103). A refrakter oedema és hypertónia eseteiben a kacsdiureticumokat thiazid-

vegyületekkel (és metolazonnal) kombinálva adjuk (1-5, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92-95). A káliummegtakarítók igen jók a Conn- és Liddle-szindrómákban, használják azokat a Bartter-szindrómában is. A diureticumok egy része a natriuresis előidézésével egyidőben káliumvesztést is okoz. Más diureticumok, a „káliumvisszatartók” csökkentik a káliumürítést és hyperkalaemiát okozhatnak. A gyógyszerkutatók régi vágya, hogy egy olyan vegyületet, „eukalaemiás diureticumot” (18, 59) állítsanak elő, mely a diuresis és natriuresis mellett nem érinti a káliumkiválasztást. E gyógyszer prototípusa állatkísérletben a *glibenclamid*, mely a Henle-kacs felszálló szárában és a corticalis gyűjtőtubulusban hat a káliumcsatornákra (18, 59). A glibenclamid diureticus hatása hazai, saját megfigyelésünk alapján vált ismertté (73, 85-88). Újabban felfedeztek néhány, a glibenclamidtól strukturálisan különböző vegyületet, mely eukalaemiás diuresist okoz (38). A humán használatra alkalmas eukalaemiás diureticum azonban még várat magára (59).

A DIURETICUMOK TÁMADÁSPONTJA ÉS ALAPVETŐ HATÁSAI

A diureticumoknak *renalis* hatásuk van, extrarenalis támadáspontjuk nincs. Évtizedekkel ezelőtt a diureticumok „extrarenalis hatását” gyanították. Ez az elmélet *Volhard* egyik boncleletére épült, amikor is egy diureticumadás után meghalt oedemás betegben a fő nyirokereket pattanásig való feszülését észlelték (58, 90). Újabb változata e teóriának a diureticumok „vascularis” hatása, mely független lenne a salureticus hatástól. Az extrarenalis hatás „felmelegített” változata bizonyos diureticumoknak ciliaris, bél- és nyálmirigyhátása. Valójában a diureticumok nem relaxálják *in vitro* az erek simaizomzatát, a vascularis rezisztencia általuk okoz-



1. ábra. Greger (20) sémás rajza a nephron egyes segmentumainak ioncsatornáiról és a diureticumok hatásainak molekuláris mechanizmusairól (a szerző engedélyével).

Rövidítések: PT: proximalis tubulus, TAL: thick ascending limb, a Henle-kacs vastag felszálló szára, DT: distalis tubulus, CD: collecting duct, gyűjtőcsatorna, CA: karboanhidráz, MR: mineralokortikoid receptor

zott csökkenése sódeplecióval is létrehozható. Anephricus egyénekben megfigyelték, hogy a diureticumok nem csökkentik a vérnyomást. A diureticumoknak fő hatásuk, hogy a bevitelnél több só távozik a szervezetből (104). Ezzel okoznak hypovolaemiát, perctérfogat-csökkenést, sympathicus aktivitás fokozódást és hyperreninaemiát, vasoconstrictiót, majd hatásuk végső eredménye a perifériás rezisztencia enyhülésével a magas vérnyomás csökkenése. A diureticumok nem közvetlenül csökkentik a vascularis rezisztenciát. Az erek hatásukra azért lazulnak el, mert falukban az interstitialis folyadék térfogat megkisebbedik és csökken a simaizom nátriumtartalma, ami másodlagosan a kalciumtartalom megkevesedésére vezet. Mindezek miatt a simaizomsejtek ellenállóbbakká válnak a contractilis stimulusokkal és a vasoconstrictor hormonokkal szemben. A diureticumok által okozott sódepleció, mint alap-

vető hatás, adjuválásának szükségessége miatt nélkülözhetetlen az étrendi sómegvonás az antihypertensiv kezelésben, ez tartósítja ugyanis a diureticumok hatását. Kiegészítő kezelés is egyben, sőt egyik legjelentősebb eszközünk a *K-vesztés* elhárítására. A *thiazid*vegyületek azért sokkal hatásosabbak antihypertensiv célra az ép veséjű hypertoniás betegeknél, mint a „nagyhatású” kacsdiureticumok, mert az utóbbiak nem képesek a rövid hatástartamuk miatt a nap 24 órájára kiterjedően negatív nátriummegensúly létrehozására (3, 5, 11). Ha pedig ennek elérésére mégis azokat alkalmaznánk például napjában többször adagolva őket, a betegeket súlyos volumendepletio veszélyének tennénk ki. A kacsdiureticumokat a veseelégtelenséggel járó hypertoniaeseteire tartjuk fenn, de még azok alkalmazása előtt is megkísérelhetjük a thiazidvegyületek emelt adagjainak (pl. chlorthalidonból 12,5–25 mg-ról 50–200

mg-ra növelt mennyiségének adását, vagy a „közönséges” thiazidvegyületek metolazonra való váltását. (Utóbbi nálunk nem kapható speciális thiazidvegyület, mely erősebb a többinél, mivel a distalis, és gyűjtő tubularis hatáson kívül a proximalis tubulusban is hat.) Szükség esetén refrakter renalis hypertoniában kellő antihypertensív célt érhetünk el thiazidvegyületeknek kacs diureticumokkal, illetve metolazonnal való kombinációival (1-5, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95). Itt meg kell jegyeznünk, hogy a furosemid és ethacrinav után újabb kacsdiureticumokat is felfedeztek (89) (2. táblázat). Per os és intravenásan egyenlő teljesítményű és (eltérő metabolizálódása miatt) kevésbé ototoxicus a bumetanid (4), hosszú hatása a piretanid és torasemid (5). Utóbbi „nondiureticus” adagját – napi 2,5 mg-ot – sikeresen használják az essentialis hypertonia kezelésében is.

Kétségtelen, hogy átmenetileg, a diureticus kezelés első 2–3 napján, komoly, 15–20%-ot is kitevő plazma- és extracellularis térfogat csökkenés következik be, mely mérsékli a jobb szív töltőnyomását és a perctérfogatot, de fokozza a perifériás rezisztenciát. Egy hét elteltével azonban „fordított autoregulatio” útján helyreáll a homeostasis. A perctérfogat normalizálódik, de a csökkent volumen és vérnyomás fennmaradása mellett a perifériás rezisztencia süllyed (60). Ilyen adaptáció magyarázza hogy a hypertoniás betegekben 14 randomizált tanulmány során a stroke 43%-kal csökkent. Hasonló javulás mutatkozott idős hypertoniásokban, akiket kicsiny adag diureticummal kezeltek, olykor káliummegtakarító diureticummal kombinációban: a nem végzetes myocardialis infarctus és a coronariahalálzás együttesen 44%-kal csökkent (7, 8). Freis és Papademetriou hangsúlyozzák, hogy csak rövid távon igaz a közkeletű hipotézis, mely szerint a diureticumok neurohormonális (sympathicus és renin–angiotenzin–aldoszteron) változásokat aktiválnak (ez ugyanis potenciálisan bal kamrai hypertrophiát eredményezne), ezzel szemben az ő megfigyelésük, hogy a tartós kezelés során nagyobb mértékben fejlesztették vissza a diureticumok a bal kamrai elváltozást, mint bármely egyéb antihypertensív szer (17). Széleskörű metaanalízisek alapján ugyanezt alátámasztó hasonló

álláspontot képvisel Silvestry és Kimmel (99), valamint Psaty és mtsai is (46). Ha a szakirodalomban nem is osztja mindenki a fenti név szerint megemlített szerzőknek (17, 46, 99) ezt a rendkívülien kedvező megítélését a diureticumokról, ahhoz nem fér kétség, hogy ezek a gyógyszerek is képesek a balszív hypertrophia, az ér remodelling és a cardiovascularis rendelkezések, valamint a hátrányos prognosztikai tényezők megfordítására.

Habár a diureticumokat több mint 80 éve fedezték fel és vették be a klinikai gyakorlatba, jelentőségüket – mint fentebb is vázoltuk – azóta is vitatják. Antihypertensív hatásmechanizmusukat azonban klinikai-élettani vizsgálatokban nagyjából tisztázták. Megállapították, hogy a diureticumok által okozott sóvesztés az antihypertensív hatásmechanizmus alapja. A hypertonia diureticumokkal való kezelése klinikai jelentőségének megvilágításához nagy populációk hosszan tartó követéses vizsgálatain alapuló epidemiológiai tanulmányokra és metaanalízisekre volt szükség (7, 8, 10, 19, 35, 36, 39, 41, 44-47, 98, 99, 101). Újra megállapítást nyert, hogy a diureticumok az antihypertensív terápia sarokkövei, hatásukra a hypertonia számos szövődménye visszafejlődik és (kevés kivétellel) az első választandó vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (31).

Miként az orvostudományban már oly sokszor, ezúttal is csalódnunk kellett abban, hogy tisztán „logikai alapon” kiszámítsuk vagy legalábbis előre lássuk a nephron legalkalmasabb helyét a diureticum-támadáspont céljára. Ha megfontoljuk, hogy a nephron azon szakaszaiban, ahol a diureticumok a hatásaikat kifejtik, milyen mértékű a reabszorbeálódó nátrium-mennyiség, azt találjuk, hogy a proximalis tubulusban 65%, a Henle-kacsban 25%, a distalis tubulusban 7%, a gyűjtőtubulusban 3%. A tapasztalati tény – szemben a felsoroltak alapján várhatóval –, hogy a legkevésbé tudjuk terápiás célra kihasználni a proximalis tubulust mint a maximális tubularis sóreabsorptio helyét, viszont a legtöbbre jutunk azzal a tubulusszakasszal, ahol a nátriumreabsorptio (fiziológiás körülmények között) gyengébb, ez pedig a distális nephron. Így nem a karboanhidrázgátlók, melyek a proximalis tubulusban

2. táblázat. Kacsdiureticumok. A hét legfontosabb kacsdiureticum (furosemid, bumetanid, piretanid, torasemid, ethacrinav, azosemid, muzolimin) közül az első négy farmakokinetikája

	Furosemid	Bumetanid	Piretanid	Torasemid
Féléletidő (óra)				
ép vese	1,0	1,2	0,8	3,3
beteg vese	4,7	1,5	2,2	3,5
Plasmaclearance (ml/min)				
ép vese	160			
beteg vese	59			
Veseclearance (ml/min)				
ép vese	80	90	8	8,9
beteg vese	5	7	9	2,7

Megjegyzés: ép vese nagyobb, mint 100 ml/min GFR-t jelent; beteg vese alacsonyabb mint 30 ml/min GFR-t jelent; GFR (glomerulus filtratio) = percenkénti glomerulussűrlet kreatininclearance-ben kifejezve

a Na-H antiporterre hatnak, a legerősebb diureticumok. A legjobb diureticumokként használjuk azonban a „kacsdiureticumokat” a distalis nephronban a Na-K-2Cl kotranszporterre való hatásuk révén, valamint a „thiazidokat” a Na-Cl kotranszporterre való hatás következtében és a „K-megtakarítókat”, melyeknek a Na-csatornában, illetve a Na-K és Na-H ioncserélő mechanizmusokban van a támadáspontjuk (lásd ai 1. táblázatot). Ugyanígy nagy gyakorlati haszna van a „gyenge diureticumnak” titulált kompetitív aldoszteronantagonista spironolactonnak és az aldoszteron nélkül is ható rokon hatású vegyületeknek, az amiloridnak és triamterennek. (Nem beszélve arról, hogy a spironolactonnak indikációs területe kiszélesült, az újabban felfedezett, nem diureticus tulajdonságai, pl. az antifibroticus hatása következtében, elsősorban a kardiológiában.) Folynak a kutatások az elméletileg a legjelentősebb ún. „eukalaemiás” diureticumra vonatkozólag (18, 20, 38, 59, 73, 85-88), melynek támadáspontja a káliumcsatorná(k)ban van (lásd lentebb is).

OZMOTIKUS DIURETICUMOK Az „ozmotikus diureticumok” a mannitol, a glicerín és az urea. Ezek közül a gyakorlatban a mannitolt használják leginkább. Az akut veseelégtelenség „áttörésére” hasznos lehet a mannitol egyszeri adagja (esetleg furosemid + mannitol egyidejűleg). Nagy hasi műtétek után és a cardiopulmonalis bypass vesekockázatának megelőzése, továbbá az oliguriás akut veseelégtelenség polyuriássá tétele képezi a fő indikációit. Leginkább a műveseosztályokon a dialysis hypotoniás epizódjainak kivédésére és az ún. dialysis disaequilibrium agyi tünetcsoportjának leküzdésére használják. Az agyödéma prevenciójára és kezelésére bolusban kell gyorsan beadni. Az ozmotikus diureticumokat egyébként viszonylag ritkán vesszük igénybe, de az „ozmotikus diuresis” mindennapos fogalom, ide tartozik a cukorbeteg *glycosuriája*, a vesebeteg *„kompenzáló polyuriája”* stb. Az ozmotikus diureticumok (pl. a mannitol) hypertoniás oldatok, átjutnak a vesében a glomerulusokon, de a tubulusokban (gyakorlatilag) nem szívódnak vissza. Megakadályozzák a Henle-kacs leszálló szárában a víz visszaszívódását, ezzel megnövelik a vizeletmennyiséget (2-4, 103). A vese velőállományában fokozzák a véráramlást, ezzel megszüntetik ott az oldott anyagok magas koncentrációját, vagyis a koncentráló működést, ez is növeli – igaz még hígabbá is teszi – a vizeletet.

Egyéb fiziológiai hatásai közül kiemelni, hogy a sejtekből – hypertoniás oldat lévén – vizet vonnak el, így *hyponatraemiát*, átmeneti *hyperkalaemiát* és az extracelluláris tér kiterjedését okozzák. Keringésmegterhelést és tüdőödemát idézhetnek elő. Hyperkalaemiás acidosisal és – késői mellékhatásként – hypernatraemiás dehidrációval járhatnak. *Művese kezeléssel a szervezetből a mannitol eltávolítható.*

THIAZIDVEGYÜLETEK A thiazidvegyületek ma a legkiterjedtebben használt diureticumok. (Egy sor szulfonamid vegyület kémiaiilag már csak távoli rokona az „anyavegyület”-nek, a chlorothiazidnak, de hatástanilag ebbe a csoportba tartoznak.) Már 40 éve ismerjük őket, de sok adat még mindig vitatott és rengeteg a tévhit (56). A thiazidvegyületek a „köz-

pesen” erős diureticumok, a kacsdiureticumok „nagyhatásúak”, míg a káliummegtakarító vegyületek „gyengék”. (Ez a tájékoztató felosztás nem mindig teljesen igaz klinikai szempontból.)

A vízdékonny vegyületek (chlorothiazid, hydrochlorothiazid) rövid hatástartamúak (néhány óra), a lipoidoldékonyak hosszú hatásúak (bendroflumethiazid 12–24 óra, indapamid, polythiazid 24–48 óra, chlorthalidon 72 óra hatástartam maximum). A hatástartamnak klinikai jelentősége is van: antihypertensív célból, illetve az ún. „postdiureticus rebound” kivédésére célszerű hosszú hatású thiazidvegyületet adni.

A thiazidvegyületeknek több támadáspontja is van a vesében, mégsem ezek a legerősebb diureticumok. A fő hatás helye a distalis kanyarulat csatorna eleje. (Ezért rontják a hígítóképességet és okoznak ezáltal hyponatraemiát (9, 64). *Ezt nem szabad a sóbevitel fokozásával vagy só infúziójával kezelni, hanem vízmegszorítással, illetve furosemid adásával korrigálhatjuk a hyponatraemiát.*) Valamennyi thiazidvegyület hat a medullaris gyűjtőcsatornára, de nincs hatásuk a Henle-kacs felszálló szárára (75-77, 83, 84). A chlorothiazid, hydrochlorothiazid karboanhidrázgátló is. A metolazon különleges thiazidvegyület, nem karboanhidrázgátló diureticum, mégis a proximalis tubulusra is hat (4). (Ezért erősebb hatású, mint a többi thiazidvegyület!)

A thiazidvegyületek csökkentik a kalciumkiválasztást. Ezért kissé emelik a szérumkalciumszintet. Endocrin betegségben nem szenvedő egyéneknél akután nem befolyásolják a parathormonszintet. Ámde primer hyperparathyreosisban hypercalcaemiás krízist okozhatnak, ez esetleg a betegség első tünete lehet (63). Így a thiazid vegyületeknek jelentőségük lehet a hyperparathyreosis (nem könnyű) diagnózisában. A kalciumürítésre gyakorolt hatásuknál fogva alkalmazzák a thiazidvegyületeket a nephrolithiasis és hypercalcuria (93), valamint az osteoporosis kezelésében is. Eredményességükben annak is szerepe van, hogy visszahatásként másodlagosan fokozzák a proximalis nephronban a tubularis folyadék reabsorptióját, ami miatt a distalis nephronba kevesebb folyadék jut. *Ezt a diabetes insipidusban (61, 74) a polyuria csökkentésére, illetve a proximalis renalis tubularis acidosisban (62) a bicarbonaturia, hypercalcuriában, illetve nephrolithiasisban (93) a fokozott kalciumürítés enyhítésére is jól ki tudjuk használni.* A kalciumürítés-csökkenés attól is függ, hogy a distalis tubulusban, ahol a kalciumvisszaszívás transcellularisan történik, ott a thiazidszenzitív nátrium és klór kotranszporter gátlása thiazidok által fokozott nátriumürítéshez és fokozott kalcium reabsorptióhoz vezet (17/a). Ezzel szemben a kacsdiureticumok fokozzák a kalciumkiválasztást. A mechanizmus a legújabb vizsgálatok szerint attól függ, hogy milyen az érintett tubuluszakasz paracelluláris permeabilitása. Fiziológiai körülmények között a Henle-kacs felszálló szárában a lumen elektronpozitivitása hajtja a kalcium és magnézium passzív paracelluláris visszaszívását, mely párhuzamos a nátrium reabsorptiójával. A Na-K-2Cl kotranszporter furosemiddel történő gátlása ezen áramlást is gátolva hypercalcuriához vezet (17/a).

A thiazidvegyületek káliumvesztést és hypokalaemiát okozó hatásáról a köztudatban gyakran felületesek az ismeretek. Maga a thiazidvegyület nem közvetlenül fokozza a káliumsecretiót a distalis és a gyűjtőtubulusban. A karboanhid-

rágató diureticumok káliumvesztést okoznak, a thiazid vegyületek pedig lehetnek egyben karboanhidrázgátló diureticumok is. A gyógyszerek káliumvesztő hatása közötti megkülönböztetés lényegében indokolatlan, mert az alig tér el egymástól. *A káliumvesztésben elsődleges szerepe van a natriuresisnek, a postdiureticus alkalosisnak, a betegek széküldő hyperaldosteronismusának és a gyógyszer (a thiazid-vegyületek) adagjának.* A thiazidvegyületek által okozott hypokalaemia és hypomagnesaemia különösen veszélyes lehet szívelégtelenségben, ischaemiás szívbetegségben, arrhythmiákban és májcirrhosisban (lásd „A diureticumok és a kálium-anyagcsere” fejezetet is).

A thiazidvegyületek *legfontosabb indikációja a hypertonia* (lásd ott), éspedig a lehető legkisebb hatásos adagban (pl. akár 6,25 mg/nap hydrochlorothiazid, illetve 12,5 mg chlorthalidon másodnaponként stb.). Kísérő káliumadagolás nem hypokalaemizálódó, egyébként egészséges egyéneken nem indokolt (31). Oedemás betegen azonban valószínűleg jelentkezik káliumvesztés, erre figyelni kell. A thiazid vegyületek nagy adagjait (50–100–200 mg chlorthalidon) a rezistens oedémában csak akkor használjuk, ha a szokásos adagok hatástalanok, főként a krónikus veseelégtelenség egyes eseteiben, többnyire kacs diureticumokkal kombinálva (lásd ott).

A thiazidvegyületek *hyperurikaemiát okozó mellékhatásuk miatt köszvényes betegekben kontraindikáltak.* A hyperlipidaemiát és hyperglykaemiát okozó hatásuk – újabb adatok szerint – csak átmeneti. Mindazonáltal, magunk több esetben is láttunk thiazid adása után kibontakozó súlyos diabetes mellitust. A legújabb ALPINE és ALLHAT study-ban (36, 101) a diureticummal végzett tartós antihypertensív kezelés folyamán több frissen kibontakozó diabetes mellitust észleltek, mint az angiotenzin-II-receptor-antagonistával, ACE-gátlóval vagy kalciumantagonistával végzett kezelés után. Impotenciát is okozhatnak. Számos egyéb, nem kívánatos ritka hatásuk a kézikönyvekben megtalálható.

A thiazidvegyületek akut hatása bizonyos neurohormonális mechanizmusokat (renin-angiotenzin-aldoszteron és sympathicus rendszer) aktivál, míg krónikus alkalmazásuk – a metaanalízisek szerint – a hypertoniás betegek balkamra-hypertrophiáját igen hatékonyan visszaszorítja és gátolja a cardiovascularis komplikációk (stroke, coronariaesemények, nephropathia stb.) kifejlődését (7, 8, 10, 19, 31, 35, 36, 39, 41, 44–47, 98, 99, 101). A „Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS) szerint (1995) *kizárólag a chlorthalidon* csökkentette szignifikáns mértékben a balkamra-hypertrophiát a placebohoz képest (38), noha 5 gyógyszert hasonlítottak össze, így az acebutolt, amlodipint, enalapril és doxazosint is.

A Veterans Administration Cooperative Study Group (VA) kimutatta, hogy a hydrochlorothiazid okozta a legnagyobb mértékű balkamra-hypertrophia regressziót (19), ami az ACE-gátlókat is meghaladta (1997). Az ún. ALLHAT Study (101) egyes végpontjaiban a diureticus karnak előnye volt (2002). Az INVEST Study-ban (International Verapamil SR Trandolapril Study) arról van szó (44), hogy a verapamil-trandolapril-stratégia legalább olyan hatékonyak bizonyultak, mint a „hagyományos” atenolol, hydrochlorothiazid kezelés a hypertonia és a coronariabetegség szövődményeinek megelőzésében (2003). A legújabb tanulmány, a NESTOR (NatriliX versus Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertension with

micrOalbuminuRia) az indapamidról (is) szól (41)(2003). *Messerli hangsúlyozza (39), hogy a diureticumok ezen sokoldalú védőhatásával szemben a béta-blokkolók csak a cerebrovascularis inzultusok számát csökkentették, de ineffektívek voltak a coronariás szívbetegség, az általános cardiovascularis mortalitás és a mindenokú halálozás csökkentésében.* A kalciumantagonisták pedig fokozták a sympathicus aktivitást, ami patofiziológiai magyarázatát adja, hogy miért észleltek fokozott morbiditást és mortalitást a rövid hatástartamú dihydropyridin kalciumantagonistákat használó egyes tanulmányokban (22). Ezért *a diureticumok az első választandó szerek (bizonyos különleges javallatoktól eltekintve) a más szempontból egészséges essentialis hypertoniás egyének kezelésében (31).* (Továbbiakat lásd a „Hypertonia” fejezetben is.)

KARBOANHIDRÁZGÁTLÓ DIURETICUMOK A karboanhidrázgátló diureticumok két szempontból kiemelkedő jelentőségűek. Először is történelmi okokból (58, 90), mert a karboanhidrázgátló diureticumok voltak az első per os is adható szulfonamid diureticumok (megjegyzendő, hogy a karboanhidrázgátlás egyes más csoportba tartozó diureticumoknak is lehet sajátja); másodsor, mert különleges fontosságuk van a szemészetben. Legjelentősebb képviselője az *acetazolamid*. A karboanhidrázgátló diureticumok fokozzák a nátrium, kálium-, bikarbonát- és foszfátürítést, csökkentik a titrábilis aciditást és az ammónium kiválasztást (2, 96, 103). A vérben hyperchloraemiás acidosiszt okoznak (62). Folyamatos szedés esetén hatásuk 3 nap alatt leáll, „self-limiting” tulajdonságuk miatt. Nem oly erős a hatásuk, mint ez a proximalis tubularis támadáspontjuk alapján várható. Ennek oka, hogy a nátrium nem kizárólag bikarbonáttal együtt reabszorbeálódik, illetve ahol igen, még ott is csak *részben* karboanhidrázgátló szenzitív a reabsorptív mechanizmus. A *bikarbonát-diuresis miatt igen jelentős káliumvesztést okozhatnak* (63), s hogy kezdetben ez mégsem oly szembetűnő, azt az acidosis okozza (az acidosis intracellularis káliumot terel át az extracellularis térbe). A karboanhidrázgátló diureticumok a vese proximalis tubulusának sejtjeiben is és lumenében is hatnak: a sejtben megakadályozzák a H^+ képződését és annak secretióját. Emiatt a lumenben nem vagy alig képződik szén-sav (H_2CO_3), melynek vízre és szén-dioxidra való bomlását is gátolják. Mindez megakadályozza, hogy a sejtben a nátriumnak HCO_3^- álljon rendelkezésére a peritubularis vérbe (a vízzel együtt) való felszívódásához. A visszaszívódásában megakadályozott nátrium (és vele a víz) a vizeletben kiürül. Ez a karboanhidrázgátló diureticumok diureticus hatásának lényege (103).

Mivel a karboanhidráz enzim testszerte előfordul, így a karboanhidrázgátló diureticumok *a szemészetben* is használhatók a ciliaris nátrium és bikarbonát transzport gátlására és ezáltal a *csarnokvíztermelés 50%-os csökkentése útján a szemnyomás kisebbitésére*. Ezért jók a karboanhidrázgátló diureticumok a glaucoma eredményes kezelésére. Hasonlóképpen, az agybéli endolymphatermelés gátlása kedvező a hydrocephalus, illetve Meniere-szindróma terápiájában. A karboanhidrázgátló diureticumoknak különleges indikációja a magaslati betegség, és az ún. hypokalaemiás periódikus izombénulás (82). A respiratoros elégtelenségben is szenvedő

oedemás betegek, más diureticumok intenzív használata révén bekövetkezett alkalosisában sikeresek, de kiszámíthatatlanok, sőt veszélyesek is lehetnek a karboanhidrázgátló diureticumok.

A mellékhatások közül az alkalmazás utáni órákban a hányinger, kézujjak zsibbadása, gyengeség, ízérzékszavar szinte szabályszerű. Súlyos acidosis léphet föl idősebbekben, cukor- és vesebetegségben szenvedőkön. Nem ritka a karboanhidrázgátló diureticumok által okozott hyperammoniaemia májbeteggekben, akikben ez portalis encephalopathiát válthat ki. Az epilepsiások krónikus anticonvulsiv terápiájának osteomaláciát okozó mellékhatását fokozhatják a bizonyos rendszerességgel szedett karboanhidrázgátló diureticumok. Terhességben kontraindikáltak teratogenitás miatt.

A karboanhidrázgátló diureticumok együttadás esetén fokozzák a thiazidvegyületeknek és kacsdiureticumoknak a hatását – az eltérő támadáspontok miatt –, noha a szóbanforgó készítményeknek maguknak is lehet karboanhidrázgátló befolyása.

KACSDIURETICUMOK Nagyhatású vegyületek, akut alkalmazásuk életmentő lehet, jelentősek a súlyos és rezisztens oedema kezelésében (100). Habár ebből a gyógyszercsoportból is előállítottak jelentős számú változatot, csak a *furosemid* és *ethacrynsav* (84) került szélesebb körű felhasználásra. (Utóbbi népszerűsége azonban jóval alacsonyabb, talán mert ototoxicusabb és adagja szükség esetén nem emelhető oly mértékben, mint a *furosemid*; mégis nélkülözhetetlen mert szulfonamidallergiásoknak is adható.) A *furosemid*hez hasonló az *azosemid* (89), erősebb és hosszabb hatású szer a *torasemid* (5), a *piretanid* és *bumetanid* (4) (egyeseke kevésbé kumulatív és ototoxicusak veseelégtelenségben). Különösen előnyös (volt) a rezisztens oedemában és a veseelégtelenségben az erős és tartós hatású (de a szervezetben nagyfokú metabolizálásnak alávetett) *muzolimin*, melynek különlegessége, hogy a hatás helyét peritubularisan közelíti meg, szemben a többivel, mely intraluminalisan hat. Alacsony filtratio esetén tehát a muzolimin eljuthat a támadáspontjára, amikor a többi már nem. [Kár, hogy az *azosemidet* (89) és a muzolimint a piacról kivonták.]

A kacsdiureticumok főhatásukat a Henle-kacs felszálló szárában (annak vastag segmentumában) fejtik ki (1-5, 50, 75-78, 83, 84, 92, 96, 100), a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kotranszport rendszer gátlásával (20). Hatnak a proximális tubulusra is mint „karboanhidrázgátló diureticumok”, másrészt egyéb (pontosan azonban nem ismert) módon is. Sőt, van egy gyenge hatásuk a thiazidvegyületek hatásának helyén a $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ kotranszportra is. Fokozzák a nátrium, kálium, klór, hidrogén, foszfát, kalcium és magnézium ürítését. A szabadvíz-reabsorptiót és szabadvíz-kiválasztást egyaránt csökkentve mind a koncentráló, mind a hígító működést gátolják. Ezen utóbbi tulajdonságaik alapján lehetett élettani módszerekkel „feltérképezni” támadáspontjukat (75-77, 83, 84).

A kacsdiureticumokat az egyszerűbb kezelési módszerekre (étrendi sómegszorítás, ágynyugalom, thiazidvegyületek) nem jól válaszoló cardialis, májcirrhosisos, illetve nephrosisos oedemás (és egyéb só- és vízretentiós) kórképek terápiájában alkalmazzuk (52-57). Intravenásan adva, egymagában is

megszüntethetik az akut bal kamrai szívelégtelenséget. Intravenásan használjuk a kacsdiureticumokat az akut víz-intoxicatio (hyponatraemia) megszüntetésére (25, 64), bikarbonátinfúzióval kombinálva az ún. 4 típusú renalis tubularis acidosisal járó hyperkalaemia enyhítésére (62, 63, 78) és isotoniás sóinfúzióval együtt a hypercalcaemiás crisisben (96). A *furosemid* hatása intravenás adás esetén legkésőbb 5 percen (inkább 1-2 percen) belül megindul, előrehaladott vesebetegségben azonban csak néhány órán túl hat (75). Szájon át adva a kacsdiureticumok diureticus hatása ép vese esetén félórán belül megindul (100).

A kacsdiureticumokat a legalacsonyabb hatásos adagban alkalmazzuk, pl. 1-szer 20 mg-ot. Tudnunk kell, hogy a *furosemid* dózis-hatás-görbéje meredek, azaz az adag viszonylag kicsi emelésére jelentősen fokozódó diureticus választ kapunk (2, 3, 96, 100). Ez teljesen eltér a thiazidvegyületek „lapos” dózis-hatás-görbéjétől, mert ott jelentékeny adagemelésre csupán kissé növekszik a diuresis. Ebből az következik, hogy a *furosemid* esetében minden egyes betegen ki lehet (és ki kell) titrálni a legkisebb hatékony és a cél eléréséhez szükséges adagot. Ez a legegyszerűbben úgy vihető keresztül, hogy a kezdő adagot a beteg reggel 8 órakor veszi be. Kb. 3–4 óra múlva (kórházban a délelőtti vizitidőben) a kezelő orvos információt kap, hogy „megindult-e a diuresis?” (bőséges, vízszzerű vizelet ürül) vagy megtekintve a kevés és sötét vizeletet, elégtelennek ítélve a hatást, az adagot megduplázza. Ezt mindaddig folytatja, amíg a kellő eredményt eléri. A beteg diureticumigényét megállapítva, pl. 2-szer 200 mg (2-szer 5 tabl.) *furosemiddel* végzi a kezelést, amit folytathat naponta vagy (szerencsésebben, a diureticus mellékhatások lehető elkerülésére) intermittálva, másod-, harmad- vagy negyed (stb.) naponként. Itt kell megemlítenünk, hogy még a nem oedemás krónikus vesebetegek által is régebben magas adagban, tartósan szedett *furosemid* nephrotoxicitásáról (interstitialis nephritis?) és szekunder hyperparathyreosist provokáló hatásáról vannak adatok (1. ábra). A mai álláspont szerint az akut veseelégtelenségben a diuresis megindítására csak egy, legfeljebb két nagy *furosemid* adagot (4–600 mg) érdemes megpróbálni. Az oedemával nem járó krónikus veseelégtelenségben pedig nem bizonyított a nagy adagban folyamatosan szedett *furosemid* előnyös hatása. Abban az időben amikor hazánkban a dialysiskapacitás az igényekhez képest elenyésző volt, a nagy adag *furosemid* rendszeres adásának, a tudás akkori szintjén, volt némi elméleti (és részben etikai) létjogosultsága. Ma az országos művese-kapacitás fedezi az igényeket. Ezért az igen nagy *furosemid* adagokat (pl. napi 2-szer 500 mg-ot) az igazán refrakter, generalizált (többnyire renalis) oedemák kezelésére tartjuk fenn.

Az intermittáló diureticum-adagolás sikeres kivitelezéséhez érdemes néhány *furosemidre* jellemző klinikai-farmakológiai sajátosságot figyelembe venni (96, 103):

- 1. A *furosemid* fokozza alkalmazása után a sóretentiót akkor is, ha az általa okozott volumendepletiót sóinfúzióval éppen kivédjük, ha a beteg normális (200 mmol/nap) vagy ennél magasabb sóbevitelen van. Ilyenkor a *furosemid* intermittáló (nem növelt) adagjaival csaknem lehetetlen az oedemát lecsapolni, mert a beteg postdiureticusan közel annyi só retineál, amennyit a diureticummal kiürített. Igaz

a furosemid akut hatása a sóbevitel fokozásával emelkedik és ez a diureticus kezelés legnagyobb csapdája, mert a „postdiureticus rebound” ezt teljes mértékben” el is nyeli. Ezért annyira sikertelen a nemrég még oly divatos „forszírozott diuresis”, mert a legtöbb „refrakter oedemás” betegben a furosemidet is tartalmazó sóinfúzióval bevitt nátrium többnyire jóval több, mint amit a beteg kiüríteni tud. A diureticum hatásának teljes lezajlása után pedig postdiureticus nátriumreabsorptio-fokozódás következik. Ezzel szemben a sóbevitel megszorításával (pl. 10–50 mmol nátrium bevitel esetén) csökkenhet ugyan a furosemid akut hatása, de elhanyagolható lesz a postdiureticus nátriumretentio és a diureticus eredmény (az oedema, és a testsúlycsökkenése) megmarad. A „sótlan” étrend (napi 50 mmol nátrium) nélkülözhetetlen sarkköve a jó diureticus terápiának a kacsdiureticumokkal kezelt súlyos vizenyő eseteiben (lásd a hypertonia, illetve szívelégtelenség fejezetekben is).

- 2. A furosemid dózis-hatás-görbéjének mintájára megrajzolták a diureticumot alkotó molekula vizeletben való kiválasztásának (vízszintes tengelyen) és a Na-kiválasztásnak (függőleges tengelyen) összefüggését ábrázoló csaknem egyenes vonalat (96, 103), ami egyre laposabbá válik, ha a beteg sőtlan étrenden van; még fokozottabban, ha ismételt kap furosemidet, és különösképpen ha még indometacint is kap (ami részben felfüggeszti a furosemid hatását). A furosemid-adag egységére vonatkoztatott hatáscsökkenés a furosemid-adag emelésével ellensúlyozható.
- 3. A micropunctiós élettani tanulmányokban megállapították, hogy a furosemid hatása révén, a reabsorptiójában megátolt nátrium és klór, a Henle-kacsából azon distalis tubuluszakaszokba jut, ahol már nem hat a diureticum, és így a fokozott ellátmányból többet reabsorbeál. Ez az alapja azon klinikai tapasztalatnak, hogy a rendszeres furosemid-adás csökkenti magának a furosemidnek a hatását, de fokozza a thiazidvegyületek iránti érzékenységet (32, 37). Ez a furosemid kiváltotta élettani változás is hihetetlenül megnöveli a két vegyület együttes adása esetén a diureticus hatékonyságot, ráadásul ahhoz a potencirozott hatáshoz, amit a különböző támadásponton ható furosemid és thiazid vegyületek, elméletileg is kedvező kombinációja, mint igazi farmakológiai szinergizmus képvisel. Ha alacsony sóbevitel mellett, 3–4 naponként kapja a beteg a furosemid és hosszú hatású thiazidvegyület (pl. chlorthalidon) kombinációját, úgy ez a diureticus hatás potencirozásával és a postdiureticus nátriumretentio hatékony kivédésével, az oedema és ascites fokozatos kiürítését biztosíthatja (1-5, 16, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95).

KÁLIUMMEGTAKARÍTÓ VEGYÜLETEK (ANTI-KALURETICUMOK) Káliummegtakarító vegyületek a spironolacton, triamteren, amilorid és az eplerenon (27). A gyógyszercsoport teljesen egységes a tubularis transzportokat befolyásoló hatásaikat illetően, noha kémiai szerkezetük és hatásmechanizmusuk különböző (A spironolacton és az eplerenon az aldosteron kompetitív antagonistája, a többi nem.) Hatásuk helye a késői kanyarulat distalis csatorna és a gyűjtőtubulus. Hatásuk lényege, hogy a nátriumnak a lumen-

ből a tubulussejtbe való aktiv belépését akadályozzák (20, 23, 25-29, 72). Ezzel a kálium és a sav (H^+) kiválasztását is gátolják; régebben az a kifejezés volt használatos, hogy a $Na^+ : K^+$ ioncserét függesztik fel. Az amilorid és a triamteren a kalcium- és magnéziumkiválasztást is csökkenti. Az amilorid és a triamteren viszonylag gyors hatású szerek, viszont a spironolacton féléletideje 20 óra és a teljes hatásának kifejlődéséhez 24–72 óra szükséges. Legújabban megállapították, hogy a trimethoprim (antibakteriális szer) amiloridszerű hatást fejt ki, hyperkalaemiás renalis tubularis acidosiszt okozhat (23, 62, 63, 65, 74).

A káliummegtakarító vegyületekekről minden tankönyv megállapítja, hogy „gyenge” diureticumok. Mégis, a tartósan adott káliummegtakarító vegyületek következtében, csekély de állandó, egyenletes hatással postdiureticus nátriumretentio nélkül, kiürül az ascites. A diureticus eredmény esetleg jobb, mintha „erős” diureticumot adtunk volna. Gondos titrálással, kellő odafigyeléssel kiválaszthatók olyanok, akikben viszonylagos biztonsággal emelhető a káliummegtakarító vegyületek adagjai. Spironolactonban kifejezve napi 50–200 mg a „szokásos” dózis, de irodalmi adatok szerint válogatott esetekben 4–600 mg, egészen kivételesen 1000 mg is adható. A nagy adag spironolactonnal egyenértékű, ha több alacsonyabb adagú káliummegtakarító vegyületet adunk együtt, megint csak igen szoros ellenőrzés mellett. Végülis, a káliummegtakarító vegyületek sokkal értékesebb alkotóelemei a terápiás palettának mint amennyire „mérésékeltlen erős” vagy éppen „gyenge” natriureticus szereknek látszanak (72). Ezt különösen alátámasztják más diureticumokkal való kombinációk tapasztalatai. A furosemid diureticus hatásának helyétől distalisan fokozódó nátrium- és vízreabsorptiót sikeresen gátolhatják a káliummegtakarító vegyületek, méginkább, ha a szekunder hyperaldosteronismus kifejezett vagy éppen növekedőben van. Ilyen betegek esetében a diureticus hatás drámai fokozódása várható, amikor a furosemid és thiazidvegyületek kombinációját káliummegtakarító vegyületekkel is kiegészítjük (1-5, 25-29, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95). Már itt megjegyzendő azonban, hogy legújabban bizonyos speciális kardiológiai indikációban csak napi 25 mg spironolacton volt tartósan adva veszélytelen (RALES-study), míg ugyanilyen körülmények között napi 40 mg (habár mások által adva) az esetek egy részében komoly hyperkalaemiás komplikációkat okozott (lásd a szívelégtelenségről szóló fejezetet).

Az amilorid és a triamteren különösen toxicus veseelégtelenségben, az utóbbi pedig még májelégtelenségben is. A spironolacton felhalmozódása erős antiandrogen változásokkal jár (menseszavar, gynaecomastia), a hirsutismus kezelésében fel is használták. Legújabban sikerült előállítani egy eplerenon nevű szelektív aldosteronblokkolót (45), amely nem hat a glukokortikoid, androgén stb. receptorokra tehát nincsenek endocrin mellékhatásai. Hat azonban a mineralokortikoid-receptorokra, és így a hyperkalaemia veszélye fennmarad. A triamteren perniciosaszerű anaemiát, vesekövet és –különösen indometacinnal együtt – akut veseelégtelenséget okozhat. A káliummegtakarító vegyületeknek a legveszélyesebb és legalattomosabb mellékhatása a hyperkalaemia mely flaccid quadriplegiát és respiratoros paralysist, fatális szívarrhythmiát idézhet elő (24-30, 49, 51, 65-72, 79, 81, 82). Lényegében ez farmakológiai hypoaldosteronismus (66), tk.

iatrogen 4. típusú renalis tubularis acidosis (74). Gondolva rá, modern hyperkalaemia ellenes kezeléssel és dialysis háttérrel a beteg ma már többnyire megvédhető, illetve megmenthető. Kiemelendő, hogy a vesebetegségben a káliummegtakarító vegyületekkel (26-30, 48, 49, 51, 58, 62, 63, 65-72) nagyon óvatosan kell eljárni, különösen, ha a beteg diabetesben is szenved és bizonyos más gyógyszerekkel is kezelve van [ACE-gátlók (12), béta-blokkolók (63), indometacin (65)] és egyéb NSAID, heparin, lithium cyclosporin].

A káliummegtakarító vegyületek (27) vesehatásának megértéséhez a káliumkiválasztási hajtóerőre (a TTKG-ra) gyakorolt hatásait kell áttekinteni. Ennek kivitelezése előtt azonban célszerű összefoglalni a káliumkiválasztásra, illetve a TTKG-ra vonatkozó alapfogalmakat.

A káliumkiválasztás *elektromos hajtóereje* és a folyadékáramlás a vese kérgi gyűjtőtubulusaiban a *napi káliumürítés* két fő meghatározója (23). A hajtóerő kifejezésére egyszerű, klinikailag is jól használható módszert dolgoztak ki, amelyet transtubularis káliumgradiensnek neveztek el és TTKG-nak rövidítettek (24, 26, 28, 29, 51, 65, 72). A kálium kiválasztási hajtóerő hozza létre a distalis tubularis káliumkoncentráció és a szérumkálium-koncentráció közti különbséget (23). A TTKG a szérum és a vizelet káliumkoncentrációjának és ozmolalitásának eredményéből állapítható meg. A distalis tubularis káliumkoncentráció kiszámítható, ha a vizelet káliumkoncentrációt korrigáljuk a medullaris vízviasszaszívódás mértékével. Ez utóbbit a vizelet/szérum ozmolalitás hányadosa foglalja magában. A gradiens képlete: $\text{vizeletkálium} / \text{szérumkálium} \times \text{vizelet/plazma ozmolalitás}$.

A vesebetegségben nem szenvedőkben hypokalaemiában a TTKG akkor „normális”, ha annak értéke 2-nél magasabb, hyperkalaemiában viszont 10-nél magasabb TTKG a „normális”. Ha viszont ép plazmakáliumszint jelenlétében vizsgálódunk, akkor a normális TTKG-nak 6–7 körüli értéket fogunk találni. Ép vese és alacsony plazmakálium esetén a magas TTKG leginkább hyperaldosteronismusra utal. A klinikusok a gyakorlati életben legtöbbször különböző fokú vesebetegségek jelenlétében találkoznak rendellenes plazmakálium- (23) és TTKG-értékekkel, melyeknek értelmezése olykor azonban nem könnyű. Az egészséges egyénekben és a vesebetegekben a vese szerepének megítélése a káliumanyagcsereben a corticalis distalis tubulusokban zajló káliumszekréciónak kifejező transtubularis káliumgradiens, TTKG értékei meghatározásával lehetővé válik. Vizsgálatainkban (24, 26, 28, 29, 51, 72) a TTKG az egészséges fiatalokban $7,25 \pm 0,57$, a nem fiatal, de nem is vesebeteg populációban $5,99 \pm 0,49$, a beszűkült vesefunkciójú oedemás vesebetegekben $5,90 \pm 0,38$, az asciteses cirrhotikus betegekben $6,42 \pm 0,62$ (közel normális) értéket ért el. Két primaer hyperaldosteronismusban szenvedő betegben a TTKG extrém magas értékű 12,45, illetve 13,09 volt. A *aldoszteronrezisztens* („száraz”) vesebetegek TTKG-ja $3,52 \pm 0,32$ (51) valamennyi csoporttól igen erősen szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$). A normális TTKG-értéktől eltérő eredmény a vese „közreműködését” bizonyítja a káliumhiba létrejöttében, mely lehet renalis tubularis rendellenesség vagy elégtelen káliumszekréciónak stimulus. A módszer alkalmazásával képet kaphatunk a distalis tubulusban ható aldoszteron hatékonyságáról, más szóval „bioaktivitásáról” a TTKG-t a plazmaaldoszteron-értékkel egybevetve pedig in-

formációt nyerhetünk a mineralokortikoid érvényre jutó hatásáról, kiszűrve ezzel az aldoszteron iránti enyhe vagy komplement rezisztenciát is. Az elért saját eredmények alapján is, a TTKG jól alkalmazható módszer a gyakorló orvosi munka során, mely lehetővé teszi a vesetubulusok kálium-anyagcsereben való részvételének meghatározását klinikai beteganyagban (25-29, 72).

A káliummegtakarító diureticumok („antikalureticumok”) hatását a „transtubularis kálium gradiensre” oedemás vesebetegeken tanulmányoztuk (27-29). Azt találtuk, hogy az antikalureticumok nemcsak az alkalmazás napján a diureticus hatás alatt, hanem még a következő napon is, amikor a diureticus hatás már lezajlott („postdiureticusan” is) csökkentették a TTKG-t. Még az egyébként igen erősen kaliureticus furosemid+chlorthalidon együttesnek a káliummegtakarító diureticumokkal való kombinációja is káliumretináló volt, csökkenő TTKG-vel, és – az esetek egy részében – hyperkalaemiával is járt. Az antikalureticum hatás ilyenformán gyakorlatilag „aldoszteronrezisztenciát” okozott és ennek megfelelően a TTKG igen alacsony volt (26, 29, 72). Vesebetegeinkben nemritkán észleltünk egy, az antikalureticum TTKG-hatásával analóg rendellenességet, amikor is az előforduló hyperkalaemiás kórkép hátterében sok esetben renalis tubularis aldoszteronrezisztencia állt, amely megakadályozta a normális káliumkiválasztást (51, 65). A hyperaldosteronismussal járó kórképekben viszont – megfelelő renalis válaszkészség esetén – a magas TTKG fokozott tubularis káliumszekrécióna utalt.

EUKALAEMIÁS DIURETICUMOK A diureticus kálium-anyagcsere hatás elkerülésének vágya a gyógyszerek egy új osztályának keresésére ösztönzött (18), és egy véletlen megfigyelés az ún. „eukalaemiás diureticumoknak” felfedezésére vezetett (73). Közel 25 évvel ezelőtt saját kutatásaink alapján kiderült (73), hogy egy bizonyos antidiabeticus sulfonilureának, a glibenclamidnak diureticus hatása van (59, 85-88) [a többi sulfonilureával – chlorpropamid stb. – szemben, melyek antidiureticus mellékhatásokról már korábban ismeretesek voltak (88)]. A további kutatások rávilágítottak, hogy a hazai felismerés hátterében a vesehám káliumcsatornáira ható, vegyületek állnak (18, 38). Később ezeket „eukalaemiás diureticumoknak” nevezték el. A vesében a káliumcsatornákat (a renint tartalmazó) juxtaglomerularis sejtekben és a tubularis epitheliumban, a proximális tubulusban, a Henle-kacs vastag felszálló szárában és a corticalis gyűjtőtubulusban is kimutatták. A káliumcsatornák egy különleges osztályát az intracellularis ATP gátolja, ennek neve K_{ATP} -csatorna. E csatornában a sejtaganyagcsere a membránpotenciállal összefügg. A káliumcsatornáknak szerepe van a legtöbb sejtben a nyugalmi membránpotenciál meghatározásában. A káliumcsatornáknak glibenclamiddel való blokkolása depolarizációt okoz. Élettani körülmények között ezek a káliumcsatornák általában nyitva vannak és szerepet játszanak az elektrolitek és oldottanyagok reabsorptiójában. (Meg kell jegyeznünk, hogy más szövetekben éppen ellenkezőleg, nyugalmi helyzetben zártak a K_{ATP} -csatornák.) A K_{ATP} -csatornák aktivitásának a tubulussejtek basolateralis membránjában működő Na-K-ATPáz működésével való összehangolása koordinált elektrolittranszportot tesz lehetővé. Giebisch szerint a

tubularis K_{ATP} -csatornák farmakológiai zárása csökkenti a nátriumreabsorptiót és a káliumsecretiót, vagyis „eukalaemiás diuresishez” vezet. E vegyületek prototípusának tekintik a glibenclamidot, a lényegtelen káliumvesztéssel járó diureticumot (18). A Henle-kacs felszálló vastag szárában és a corticalis gyűjtőtubulusban hat, és egyben a reninszintet is csökkenti. Újabban felfedeztek néhány, a glibenclamidtól strukturálisan különböző vegyületet, mely szintén eukalaemiás diuresist okoz (59). Egy új vegyület az U-37883A, guanidinszármazék, mely a glibenclamid renalis támadáspontján 10-szer erősebb eukalaemiás diuresist és natriuresist okoz. A glibenclamid másik támadáspontján a pancreas béta-sejtjeiben is vannak káliumcsatornák, melyekre az U-37883A ugyan nem hat, de mellékhatásai (hypotensio és bradycardia) miatt a gyógyításban nem alkalmazható. Hasonló származék az ICI (ZM) 181,037 racém carbinolvegyület, mely szintén nem sulfonilurea típusú, erős eukalaemiás diuresist okoz kutyában és patkányban, de a vesén kívül más célszervre is hat. A humán használatra alkalmas eukalaemiás diureticum sajnos még várat magára.

A DIURETICUMOK ÉS A KÁLIUM-ANYAGCSERE A diureticumok hypokalaemizáló, illetve hyperkalaemizáló típusai ismeretesek (6, 21). Csökkenthetik a szérumkáliumot a karboanhidrázgátlók (63), a thiazidvegyületek (6) és a kacsdiureticumok (100). Növelik a szérumkáliumszintet a káliummegtakarító diureticumok (27) és a hatásmechanizmus szerint ezekhez közelálló nem diureticum vegyületek (pl. trimethoprim) (23). A diureticumok hatására bekövetkező káliumvesztés a distalis tubularis nátriumreabsorptio és folyadékáramlás fokától, valamint az aldosterontermelés és bikarbonátürítés mértékétől (az alkalosistól) függ (2). A diureticum proximalis tubularis karboanhidrázgátló hatása bicarbonaturia révén játszik szerepet a káliumvesztésben (21). A káliumvesztés mértékében a diureticum dózisának is van jelentősége: a bendrofluazid legkisebb hatásos adagja 0,16 mmol/l szérumkálium-csökkenést okozott, míg az adag nyolcszorosa már 0,45 mmol/l-t (6). Ez a diureticum kivételesen nem karboanhidrázaktivitással a bikarbonátürítés fokozása révén emeli a káliumürítést. A káliumvesztésnek az arrhythmiai és a hirtelen halál előidézésében is jelentősége lehet. Különösen veszélyeztettek a szívbeteg, és közülük is elsősorban azok, akik digitalist szednek, illetve olyan gyógyszer kapnak, ami a hosszú Q-T intervallum útján a kamrai tachycardia és „torsade de points” kifejlődésének kedvez. A kálium-vesztés elhárításához sómegvonás és magas káliumtartalmú étrend, a káliummegtakarító diureticummal való kombinálás, acidifikálás és káliumpótló készítmények adása lehet szükséges. Újabban a kétfajta diureticum (hypokalaemizáló, illetve hyperkalaemizáló típusok) kombinálásán kívül a káliumvesztés leküzdésére számításba jön valamely ACE-gátló gyógyszer, avagy angiotenzinreceptor-antagonista beiktatása (81, 91). Figyelnünk kell azonban a hirtelen felbukkanó hyperkalaemia veszélyével (ami különösen rejtett vesebetegség és/vagy cukorbetegség esetén) fenyeget és hatványozódik ez, ha a káliumspóroló diureticummal együtt többszörös antihypertensív kombináció kerül alkalmazásra (béta-receptor-blokkoló, ACE-gátló, angiotenzinreceptor-antagonista,

káliummegtakarító vegyület) vagy például egy félreértés kapcsán, illetve kellő ellenőrzés híján a beteg még káliumpótlásban is részesül, illetve szintén káliumtartalmú „konyhasó-pótszert” is használ (30, 49, 63, 65-72). A hyperkalaemia fellépése különösen gyors lehet, ha a mindezt – esetleg együttesen szedő – beteg intercurrents betegség pl. thrombophlebitis miatt még heparin-, nem szteroid gyulladáscsökkentő és ugyancsak káliumbevitellel járó penicillinkezelésben is részesül. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy a hyporenines hypoaldosteronizmusban, illetve a IV. típusú renalis tubularis acidosisban éppen a jól megválasztott, káliumkiválasztást fokozni képes diureticus kezeléssel tudjuk kiküszöbölni a hyperkalaemiát. *Furosemid adása mineralokortikoid (9-alfa-fluorohydrocortison, fludrocortison) alkalmazásával és bikarbonátinfúzióval összekötve képviseli az egyik legjobban bevált terápiás stratégiát* (78).

Azért leggyakoribb az elektrolit-zavarok közül a hyperkalaemia a veseelégtelenségben, mert a veseparenchyma beszűkülése kedvez a káliumretenciónak, az acidosis és hyperosmolalitás pedig az intracellularis kálium extracellularis térbe való vándorlásának (62, 63). Sok esetben az aldosteronprodukción is korlátozott, noha kimutatták, hogy a vesebetegben a magas plasmaaldosteron-szint a „normális” (66-71). Ez egyfajta hypoaldosteronizmust jelent, sokszor hyporenines eredetű, de sok egyéb mechanizmussal is előfordul. Utoljára, de nem utolsósorban említjük a szövetek aldosteronrezisztenciáját veseelégtelenségben (51, 56, 78, 80). A vesetubulusban ez a káliumkiválasztás további zavarát okozza. Az aldosteronrezisztencia mint egyik fajta „pseudohypoaldosteronizmus” ismert, és oka lehet a káliummegtakarító gyógyszerekkel végzett diureticus kezelés kapcsán életveszélyes hyperkalaemia létrejöttének (51, 63, 65). Például az igen gyakori diabeteses vesebajhoz csatlakozó nephrosis-szindróma, tubulointerstitialis betegség, krónikus pyelonephritis, a hypertoniás és egyéb fejfájások kapcsán kifejlődő analgeticus nephropathia megannyi „pseudohypoaldosteronizmust” okozni tud rendellenesség (80). Nyilvánvaló, hogy ilyenkor a káliummegtakarító diureticumok (27) és ACE-gátló, illetve angiotenzinreceptor-antagonista gyógyszerek (12) kombinációja veszélyt jelenthet (63, 65). A renin-angiotenzin-aldosteron-rendszerre ható gyógyszereknek, egyéb antikaliureticus szerekeknek, valamint béta-blokkolóknak együttes alkalmazása során várható szérumkáliumszint emelő hatását különösen étrendi sómegvonás esetén kell számításba vennünk. *Itt meg kell említenünk egy kivételt, amikor a hyperkalaemia a sómegvonásos étrend hatására szűnik meg* (71). Főként bizonyos vese eredetű hypertoniás betegekben, ahol a só- és vízvisszatartás hatására az aldosterontermelés „fiziológiai szuppressziója” okozta hypoaldosteronizmusnak különleges esete forog fenn (71), amelynek következtében az általunk „outpatient hyperkalaemiának” nevezett tünetcsoport lép fel (71) és gyógyul a sómegszorításra (68). Ez hasonló a Gordon-szindrómához, ahol a hyperkalaemia szintén sódeplációra és/vagy thiazid diureticumok használatára szűnik meg. Sok évvel ezelőtt közöltük egy olyan nephrosis-szindrómás, generalizált oedemás hypertoniás beteg esetét, akinek az életét fenyegető hyperkalaemiája drámaian szűnt meg a furosemid és bikarbonátinfúzió (renalis tubularis acidosis is volt) együttes alkalmazására (78). Ezekben a körké-

pekben a hyperkalaemia „aldoszteronrezisztens” (80), a só-deplécio diureticummal (78) vagy anélkül (68) a megoldás kulcsa.

A gyógyszerek által okozott hyperkalaemia azonban legtöbbször multifaktoriális (70). Például idős beteg kapja a gyógyszert, aki endocrin bajban is szenved (inzulin-, aldoszteron- vagy catecholamindeficienciában, esetleg ezekből többben is), illetve több, e szempontból hátrányos gyógyszer szed egyidejűleg. Hyperkalaemia szempontjából különösen veszélyes lehet a farmakológias hypoaldosteronizmusban (66-68, 70) és inzulinhiányos állapotban kialakuló hyperosmolalitás (szomjazáskor só- vagy cukorterhelés), illetve az ezek együttes jelenlétében, függőleges testhelyzetben végzett fizikai munka (67). Diabeteses nephropathiás betegben captopril-kezelés alatt tehát *farmakológias hypoaldosteronizmusban* a glükózterhelés kizárólag függőleges testhelyzetben okozott „paradox” hyperkalaemiát (65). Ebben a betegben kezdetben *kizárólag a testhelyzeti stresszben volt elégtelen* – az ACE-gátló első alkalmazásakor – *a sejtek káliumfelvétele*, ami előrejelezte, a későbbi, folyamatos captopril-kezelés alatti (cukorterhelés nélkül is) tartósan bekövetkező állandó hyperkalaemiát (66).

Fizikai tényezők nagyfokban potencírozhatják az életkor, vesebetegségek, endocrin anomáliák és gyógyszerek hyperkalaemizáló hatását. Függőleges testhelyzetben egészséges egyénekben is bekövetkezik egy kicsi, de szignifikáns plazmakálium-emelkedés (67). Fizikai terhelés hatására még jobban emelkedik a plazmakáliumszint, és béta-blokkoló egyidejű alkalmazásakor (egészséges egyéneken is) jelentősen hyperkalaemiás értéket (6–7 mmol/l!) érhet el. Kimutattuk egészséges egyénekben, hogy a függőleges testhelyzetben végzett cukorterhelés alatt (68-70) csekélyebb mértékben csökken a szérumkáliumszint, mint a vízszintes testhelyzetben. Ezzel szemben nem csökken, hanem ténylegesen emelkedik a szérumkáliumszint cukorterhelés alatt egyidejűleg aldoszteronhiányos és inzulinhiányos betegekben. Ez a „*paradox*” hyperkalaemia (66, 68, 70). *Vesebetegben, hypertóniás sóinfúzió hatására* a „paradox hyperkalaemiához” hasonló hyperkalaemia lép fel, ami farmakológias adagú mineralokortikoiddal kivédhető (69). *Cukorbetegben* szintén kivédhető a per os vagy iv. glükózterheléssel kiváltott „paradox” hyperkalaemia farmakológias adag mineralokortikoiddal (70). *Ugyanezt* értük el az endogén aldoszterontermelés sómegszorítással való fokozásával cukorterhelés alkalmával vagy anélkül hyperkalaemiás vesebetegben (68, 71). Sok (a normális aldoszteronszintnél tehát több) mineralokortikoid kell ahhoz, hogy a felsorolt beavatkozások során várható intracellularis káliumfelvétel bekövetkezzen (68, 69).

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a hyperkalaemia gyakori elektrolitzavar, melyet a „külső mérleg” (káliumbevitel és -kiadás) és/vagy a „belső mérleg” (a kálium megoszlása az extracellularis és intracellularis térben) rendellenessége okozhat. Kialakulásában szerepet játszanak fizikai tényezők: a függőleges testhelyzet, fizikai aktivitás és a hyperosmolalitás. A kálium-anyagcsere hormonális szabályozásában elsősorban a béta-adrenergiás vegyületeknek, inzulinnak és aldoszteronnak van jelentősége; az előbbi kettőnek főként a belső mérleg

egyensúlyban tartásában. Hyperkalaemia különösen gyakran fordul elő vesebetegekben (akut és krónikus veseelégtelenségben és főként dialyzáltakban), cukorbetegben, mellékvesekéreg-elégtelenségben (Addison-kórban, szelektív hypoaldosteronizmusban és pseudohypoaldosteronizmusokban), renalis tubularis acidosisban, valamint különböző gyógyszerek (ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-antagonisták, béta-blokkolók, káliummegtakarító diureticumok, NSAID, anticoagulans stb. vegyületek) hatására. *A fizikai tényezők, betegségek és gyógyszerek végtelen számú kombinációja hatására a hyperkalaemia gyakorlatunkban mindennapoossá vált* (63). *A hyperkalaemia keletkezésében nagy jelentőségűek a betegség-gyógyszer-hormon-interakciók.*

A diureticumok által okozott hyperkalaemia kezelésekor (65) számolni kell azzal, hogy a hyperkalaemia lefolyása megtevesztő, váratlan események gyakoriak, ahol egyszer előfordult, ott gyakran ismétlődik is. Fontos tudni, hogy a cardiotoxicitást elhárító akut beavatkozásokat (pl. az intravénás kalcium adását) többször meg lehet ismételni. Életveszélyes hyperkalaemia esetén a beteg folyamatos EKG-monitorozása szükséges. Emlékeztetben célszerű tartani, hogy nincs párhuzam az EKG-eltérések és a hyperkalaemia súlyossága között. EKG-eltérés nélkül is lehet nagyon súlyos a hyperkalaemia és még életveszélyes komplikáció (flaccid quadriplegia) is előfordulhat. A hyperkalaemia kezelése ellenére fennmaradó elektrolitzavarra utal az általános gyengeség, a főként az alsó végtagokban mutatkozó izomgyengeség, a petyhüdt izomparalysis, mely néha hullámzó lefolyású, máskor tartós, a szemhéjptosis vagy éppen csak a nagyfokú álomosság. A viszonylag nem túl magas plazmakálium-értékek (pl. 6,5 mmol/l) nem feltétlenül zárják ki a hyperkalaemiás komplikáció fennállását, és adott esetben nem indokolják a kezelés elhalasztását. A súlyosan káliumvesztett szervezetű betegben ugyanis alacsonyabb plazmakáliumszinten következnek be a hyperkalaemiás komplikációk, amelyek szintén azonnali terápiás beavatkozást igényelnek.

Az életveszélyes hyperkalaemia elhárításához szükséges:

- 1. a cardiotoxicitás megszüntetése kalciummal;
- 2. a káliumnak az intracellularis térbe való beterelése bikarbonáttal, inzulinnal és béta-adrenergiás szerekkel; és
- 3. a szervezetben túlzott mennyiségben jelen lévő kálium eltávolítása diureticummal, hashajtással vagy ioncserélő gyanták alkalmazásával.

Jó vesefunkció esetén *furosemiddel*, beszűkültebb vese-funkció esetén (600 µmol/l szérumkreatinin alatt) 500 mg *acetazolamid* intravénás adásával bőséges mennyiségű kálium távolítható el.

Az utóbbi beavatkozás okozta bikarbonátvesztéséget azonban feltétlenül pótolnunk kell intravenásan adott 75 mmol/l NaHCO₃ oldattal. A hatás 1–2 óra alatt indul meg. *Ioncserélő gyantaként* 1-2 mérce *Resoniumot* adunk per os vagy beöntéssel kombinálva per rectum. A hatás 1-2 óra alatt indul meg és legalább 6 órán át tart. A hyperkalaemia leggyorsabb és legbiztosabb kezelési módja azonban a haemodialysis. A hatás azonnal bekövetkezik.

IRODALOM

1. Andreucci VE, Russo D. The use of loop diuretics in chronic renal failure: positive effects and drawbacks. Progress in pharmacology and clinical pharmacology. In: Diuretics, Ed. Reyes AJ. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1992; 9:577-595.
2. Brater CD. Drug-induced electrolyte disorders and use of diuretics. In: Kokko JP, Tannen RL (eds). Fluids and electrolytes. Third Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1996. pp. 693-728.
3. Brater CD. Diuretic therapy: New Engl J M 1998; 339:387-395.
4. Brater CD, Pressley RH, Anderson SA. Mechanisms of the synergistic combination of metolazone and bumetanide. J Pharmacol Exp Ther 1985; 233:70-74.
5. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7:63-68.
6. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen, Johansen P. Relation between the dose of bendrofluazide, antihypertensive effect and adverse biochemical effects. Brit Med J 1990; 300:975-978.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. The Lancet 1990; 335:827-838.
8. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304:405-412.
9. Csányi P, Radó J. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek interakciói. Gyógyszereink 1991; 41:33-44.
10. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338:1281-1285.
11. Dorhout Mees EJ. Antihypertensive treatment with diuretics: antediluvian or up to date? Nephrol Dial Transplant 1996; 11:587-592.
12. Dutta D, Fischler M, McClung A. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced hyperkalaemic paralysis. Postgrad Med J 2001; 77:114-5.
13. Farsang Cs. Egy új típusú diureticum, az indapamid helye az antihypertensív terápiában. Hypertonia és Nephrologia 2000; 4:71-74.
14. Farsang Cs, Préda I, Sereg M, Vályi P. Az esszenciális hypertonia gyógyszeres kezelése. In: Kiss I (szerk.): A hypertonia betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Az MHT állásfoglalása. VI. kiadás 2003 november. Hypertonia és Nephrologia (közlésre tervezve)
15. Faure S, Delaloy A, Leprivey V, Hadchouel J, et al. WNK kinases, distal tubular ion handling and hypertension. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:2463-2467.
16. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E: Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. Kidney Int 1994; 46:482-488.
17. Freis ED, Papademetriou V. Current drug treatment and treatment patterns with antihypertensive drugs. Drugs 1996; 52:1-16.
- 17/a Friedman, Peter A. Calcium transport in the kidney. Current opinion in nephrology and hypertension. 1999; 8(5):589-595.
18. Giebisch G: Diuretic action of potassium channel blockers. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44(Suppl 1):S3-S5.
19. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie, BM, et al. for the VA Cooperative Study on Antihypertensive Agents: Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Circulation 1997; 95:2007-2014.
20. Greger R. New insights into the molecular mechanisms of the action of diuretics. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14:536-540.
21. Greger R. Why do loop diuretics cause hypokalaemia? Nephrol Dial Transplant 1997; 12:799-1801.
22. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on sympathetic activity. Eur Heart J 1998; 19(Suppl. F):F27-31.
23. Halperin, ML, Kamel, SK. Potassium. The Lancet 1998; 352: 135-140.
24. Haris Á, Radó J. Hyponatraemia. Orv Hetil 1997; 138:3087-3095.
25. Haris Á, Radó J. A transtubularis kálium grádiens (TTKG) jelentősége a kálium-anyagcsere rendellenességeinek diagnosztikájában. Orv Hetil 2000; 141:385-391.
26. Haris Á, Radó J. Patterns of potassium wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37:332-340.
27. Haris A, Radó J. Káliummegtakarító diureticumok (spironolacton, triamteren, amilorid). Orv Hetil 1996; 137:1907-1914.
28. Haris Á, Radó J. TTKG jelentősége a diureticum hatás vizsgálatában. Hypertonia és Nephrologia 1998; S2 (3) 49-112 (abstract: 71. oldal).
29. Haris Á, Radó J. A transtubularis kálium grádiens jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben. Hypertonia és Nephrologia 2000; 4:93-99.
30. Herman E, Radó J. Fatal hyperkalemic paralysis associated with spirinolactone. Observation on a patient with severe renal disease and refractory edema. Arch Neurol 1966; 15:74-7.
31. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446.
- Csatlakozó közlemények:
J Hypertension 1999; 17:151-183.
Hypertonia és Nephrologia 1998; S:25-48.
Hypertonia és Nephrologia 1999; 3:159-170.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289:2560-2572.
- Guidelines Committee: (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology) guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension 2003; 21:1011-1053.
- Kiss I (szerk): A hypertonia betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A MHT állásfoglalása. VI. kiadás 2003 november. Hypertonia és Nephrologia (közlésre tervezve)
32. Kaissling B, Bachman S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. Am J Physiol 1985; 248:F374-F381.
33. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. Kidney Int 1991; 40:418-224.
34. Kovács A, Radó J. A hyperinsulinaemiával és insulinreszistenciával járó hypertonia kezelése. Gyógyszereink 1993; 43:76-85.
35. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91:698-706.
36. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a Nor Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertension 2003; 8:1563-1574.
37. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. Kidney Int 1989; 36:682-689.
38. Ludens JH, Clark MA, Lawson JH. Effects of K channel blocker on glomerular filtration rate and electrolyte excretion in conscious rats. J Pharmacol Exp Ther 1995; 273:1375-1381.

39. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279:1903-1907.
40. Messerli FH, Oparil S, Feng Z: Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86:1182-1187.
41. Nagy V. A hypertonia kezelésének reneszánsza: a thiazid típusú diureticumok alkalmazása. *Orvosi Hetilap* (közlés alatt)
42. Oates JA. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth Ed. McGraw-Hill, New York, 1996; pp 781-809.
43. Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 1977; 17:243-251.
44. Pepine A et al. Primary outcomes results of International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST Study) ACC Chicago, 2 april 2003.
45. Pitt E, Kemme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
46. Psaty BM, Heckbert SR, Koespell TD, Siskovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620-625.
47. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, et al. Diuretic therapy, the alfa-adducin gene variant and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA* 2002; 287:1680-1689.
48. Radó J, Arányi J. Tüdőödema haemodialysis alatt ACE-gátló okozta veseelégtelenségben. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:87-91.
49. Radó J, Csabuda M. Gyógyult spironolacton által okozott hyperkalaemiás quadriplegia. *Orv Hetil* 1985; 126:1967-1974. és Successful treatment of hyperkalemic quadriplegia associated with spironolactone. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988; 26:339-345.
50. Radó J, Juhos É, Szende L, Marosi J, Takó J, Salamon F. A nagy adag intravenás furosemid hatásának vizsgálata krónikus veseelégtelenségben. *Orv Hetil* 1973; 114:1224-1228.
51. Radó J, Tóth A, Haris Á. Az aldosteron szerepe a kálium-kiválasztásban hypertensióval szövődött krónikus veseelégtelenségben (transtubularis káliumgradiens). *Orv Hetil* 1997; 138: 2517-2520.
52. Radó J. Diureticumok vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:118-126.
53. Radó J. Diureticumok. *Gyógyszereink* 1980; 30:49-65.
54. Radó J. A diureticus terápia. *Gyógyszerpiac* 1997; 5:12-16.
55. Radó J. A diureticus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hypocrites* 2002; 4:14-17.
56. Radó J. Tévhit (csapdák) a diureticus kezelésben *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6:86-96.
57. Radó J. Diureticus kezelés *LAM* 2003; 13:120-125.
58. Radó J. Néhány adat a diureticumok történetéhez szerkesztőségi levél *Hypertonia és Nephrologia* (sajtó alatt)
59. Radó J. Eukalaemiás diuresis. (Glibenclamid egy újfajta diureticum koncepciója). *Hypertonia-Nephrologia* 1999; 3:310-313.
60. Radó J. Diureticumok antihypertensív hatásmechanizmusa. *Hypertonia-Nephrologia* 1998; 2:3-7.
61. Radó J. Nephrogen diabetes insipidus. *Orv Hetil* 1998; 139: 559-563.
Lásd még:
Radó J. Nephrogen diabetes insipidus. In: Radó J. Tubulopathiák. In: *Nephrologia* (szerk. Kiss I, Rosivall L.) Medintel, Budapest, 2003. III.7. 574-579. old.
62. Radó J. Renalis tubularis acidosis. *Hypertonia-Nephrologia* 1997; 1:57-65.
Lásd még:
Radó J. Renalis tubularis acidosis. In: *Nephrologia* (szerk. Kiss I, Rosivall L.) Medintel, Budapest, 2003. II.10.
Radó J. Tubulopathiák. In: *Nephrologia*. Medintel, Budapest, 2003. III. 7.569-574 o.
63. Radó J. Gyógyszerek által okozott elektrolyt zavarok. *Orv Hetil* 1988; 129:25-31.
64. Radó J, Csányi P. Diureticum okozta vízintoxicatio hyponatraemia. *Orv Hetil* 1989; 130:25-28.
65. Radó J, Haris Á. Hyperkalaemiák. *Orv Hetil* 1999; 140:2611-2618.
66. Radó J. Fokozódó hyperkalaemia tartós captopril kezelés alatt (pharmacológiás hypoaldosteronismus). *Orv Hetil* 1986; 127: 899-902
67. Radó J. A plasma aldosteron változása gyógyszer (metoprolol, captopril) és függőleges testhelyzet hatására. *Kísérlet Orvostud* 1986; 38:235-238.
68. Radó JP. Glucose-induced paradoxical hyperkalemia in patients with suppression of the renin-aldosterone system: prevention by sodium depletion. *J Endocr Invest* 1979; 2:401-405.
69. Radó JP. Effect of pharmacological doses of aldosterone on the hyperosmolality induced hyperkalemia. *Horm Metab Res* 1977; 9:251.
70. Radó JP, Gercsák Gy, Bános Cs. Interplay of various factors in glucose-induced hyperkalaemia during captopril treatment. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1986; 24:69-76.
71. Radó JP, Boer P, Dorhout Mees EJ, et al. Outpatient hyperkalemia syndrome in renal and hypertensive patients with suppressed aldosterone production. *Journal of Medicine* 1979; 10:145-157.
72. Radó J, Haris Á. Káliumkiválasztási minták diureticumok lépcsőzetes kombinációi hatására oedemás vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 1999; 3:184-193.
73. Radó JP, Borbély L. Enhancement of polyuria by glibenclamide in diabetes insipidus. *Lancet* 1971; 2:216.
74. Radó J. Renalis tubularis acidosis és szövődménye a nephrogen diabetes insipidus. *Habilitációs tézisek*. Budapest, 1995.
75. Radó JP, Borbély L, Takó J, Bános Cs. Effects of furosemide during antidiuresis and antinatriuresis induced by angiotensin. *Med. Pharmacol. Exp.* 1967; 17:373-377.
76. Radó JP, Borbély L, Szende L, Takó J. Changes in distal sodium reabsorption during angiotensin infusion in response to furosemide. *Pharmacology* 1968; 1:369-374.
77. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L. A clopamid (Brinaldix) és furosemid (Lasix) támadáspontjának vizsgálata angiotensin infúzióval létrehozott antidiuresisben. *Orv Hetil* 1969; 110:1307-1310.
78. Radó JP, Szende L, Takó J, et al. Hyperkalemia and coma associated with renal tubular acidosis in an old patient with refractory edema due to the nephrotic syndrome: furosemide-bicarbonate therapy. *J Amer Ger Soc* 1972; 20:102-115.
79. Radó JP, Marosi J, Szende L, Takó J. Hyperkalemic changes during spironolactone therapy for cirrhosis and ascites with special reference to hyperkalemic intermittent paralysis. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16:874-86.
80. Radó JP, Szende L, Szücs L. Hyperkalemia unresponsive to massive doses of aldosterone and renal tubular acidosis in a patient with chronic interstitial nephritis: clinical and experimental studies. *J Med* 1976; 7:481-501.
81. Radó J. Az angiotenzin vese hatásai emberben: az angiotenzin infúzió, az ACE-gátlók és receptor antagonisták vesehatásainak összevetése. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4:3-13.

82. Radó J. Izombénulás kálium-anyagszervi zavar következtében. 2001. A hypokalaemiás és hyperkalaemiás paralysis előfordulásának összehasonlító elemzése az irodalom és saját tapasztalatok alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5:202-208.
83. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L. Further studies on the site of action of clopamide and furosemide. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1969; 9:99-103.
84. Radó J, Szende L, Takó J, Borbély L. Studies on the site of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1970; 10:375-381.
85. Radó JP, Borbély L, Szende L, Fischer J, Takó J. Investigation of the diuretic effect of glibenclamide in healthy subjects and in patients with pituitary and nephrogenic diabetes insipidus. *Horm Metab Res* 1974; 6:289-292.
86. Radó JP, Szende L. Inhibition of clofibrate-induced antidiuresis by glibenclamide in patients with pituitary diabetes insipidus. *J Clin Pharmacol* 1974; 14:290-295.
87. Radó JP, Szende L, Marosi J. Influence of glyburide on the antidiuretic response induced by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Metabolism* 1974; 23:1057-1063.
88. Radó J, Szende L, Borbély L, Marosi J, Juhos É, Takó J. Új antidiabetikum (glibenclamid) diuretikus hatása. *Orv Hetil* 1975; 116:249-253.
89. Radó JP, Molnár Zs, Hartai A, Gercsák Gy. Comparison of azosemide and furosemide in ascitic patients without and during administration of spironolactone. *Int J Clin Pharm Therap Toxicol* 1982; 20:532-542.
90. Radó J. A diureticumok története (History of the diuretics) *Hypertonia és Nephrologia* (Supplementum. A 2003 október 4-i „Diureticum Konszenzus Konferencia” anyaga. A különszám szerkesztője: Kiss I.)
91. Radó J, Juhász E, Pataki E. Klinikai farmakológiai vizsgálatok kaptoprillal, különös tekintettel az idős korra. *Magy Belorv Arch* 1989; 39:139-145.
92. Reyes AJ. Diuretics: Clinical pharmacology and uses in cardiovascular medicine, nephrology and hepatology. In: *Progress in pharmacology and clinical pharmacology*. Eds: Eichelbaum FM, Forth W, Meyer U, van Zwieten PA. Vol.9. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1992.
Lásd még:
Reyes AJ, Leary WP. Clinicopharmacological reappraisal of the potency of diuretics. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:23-28.
93. Reusz Gy. Hypercalcuria in: Reusz Gy: *Tubularis betegségek* in Turi S (szerk.) *Vesebetegségek gyermekkorban*. Medition Kiadó Kft, Budapest, 2003; 155-158. old.
Lásd még:
Reusz Gy: *Nephrolithiasis*. In: *Betegség Enciclopedia II. kötet* Szerk: Boda D. Springer, Budapest, 2002. 254-255 old.
94. Ritz E, Fliser D, Nowicki M, Stein G. Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant Suppl* 1994; 3:40-43.
95. Ritz E, Strzelczyk P. The alcoholic patient with an acute nephrotic syndrome and resistance to diuretics. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2455-2458.
96. Rose BD. A vesefunkció, valamint a folyadék- és sóháztartás zavarai. *Tudomány, A Scientific American Magyar Kiadása*, 10. fejezet, *Nephrologia*, 1-30 oldal.
97. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esoparza FA, Brater DC: Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:360-366.
98. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension; final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
99. Silvestry FE, Kimmel SE. Calcium-channel blockers in ischemic heart disease. *Current opinion in cardiology* 1996; 11:434-439.
100. Szende L, Radó J, Takó J. Klinikai-farmakológiai vizsgálatok furosemiddel. *Orv Hetil* 1971; 112:2580-2584.
101. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
102. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66:883-890.
103. Wilcox ChS: Diuretics. In: Brenner & Rectors: *The Kidney*, Ed: Brenner BM. Fifth Edition, Saunders Co, Philadelphia, 1996. pp. 2299-2330.
104. Wilson JS, Freis ED. Relationship between plasma and extracellular fluid depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 1959; 20:1028-1036.

Oralis antidiabeticumok vérnyomáscsökkentő hatása

Antihypertensive effect of oral antidiabetic drugs

Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztály

1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

Tel/fax: 1-2607619

e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A 2-es típusú cukorbetegség orális antidiabeticummal történő kezelésekor a választást számos, jól ismert körülmény (testsúly, BMI, társuló betegségek jelenléte, rendelkezésre álló gyógyszerek hatásmechanizmusa, mellékhatása) befolyásolja. Érdekes mérlegre tenni azonban az orális antidiabeticumok esetleges további, vélhetően előnyös hatását is. Tekintettel arra, hogy a 2-es típusú cukorbetegség jelentős hányada hypertóniában is szenved, az orális antidiabeticumok egyéb hatásai között előszeretettel vizsgálták a vérnyomásra kifejtett hatást. A rendelkezésre álló adatok alapján megállapítható, hogy a metformin igen megbízhatóan alkalmazható orális antidiabeticum, de vérnyomást csökkentő hatása egyértelműen nem igazolható. Az acarbose vérnyomáscsökkentő hatását nagy klinikai tanulmányban dokumentálták. A tiazolidindionok inzulinrezisztenciát csökkentő, inzulinérzékenységet fokozó tulajdonsága áll e csoport képviselőinek vérnyomáscsökkentő hatása mögött. Az egyes orális antidiabeticumok vérnyomást csökkentő hatása az adott gyógyszer további előnyét jelenti. A vérnyomáscsökkenés mértéke azonban szerény, s ezért a ténylegesen hypertóniában szenvedő 2-es típusú cukorbetegség antihypertensiv kezelését minden esetben a hypertonia kezelésének általános szabályai szerint kell vezetni.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, orális antidiabeticumok, metformin, acarbose, tiazolidindionok

SUMMARY The treatment of type 2 diabetic patients with oral antidiabetic drugs are usually based on several clinical conditions (weight, body mass index, presence of different concomitant diseases, mechanism and potential side effects of oral antidiabetic drugs available). It is worth, however, taking into consideration some additional, potentially beneficial effects of oral antidiabetic drugs. Antihypertensive effect of oral antidiabetic drugs has been widely evaluated due to the high prevalence rate of hypertension in diabetic patients. Metformin should be considered as a widely used and reliable oral antidiabetic drug although its antihypertensive effect is controversial. Acarbose can decrease the blood pressure as it was documented by a large clinical trial very recently. Thiazolidinediones can also decrease the blood pressure probably due to their insulin sensitizing effect. The blood pressure lowering effect of different oral antidiabetic drugs could be considered beneficial. Nevertheless, the decrease of blood pressure with the use of these drugs is often mild, therefore, antihypertensive treatment should be performed with well-known antihypertensive drugs in type 2 diabetic patients bearing in mind the recommendations of recent clinical guidelines.

Key-words: diabetes mellitus, oral antidiabetic drugs, metformin, acarbose, thiazolidinediones

BEVEZETÉS Az orális antidiabeticumok fő hatása értelemszerűen a vércukorszint-csökkentő tulajdonságukkal áll összefüggésben. Mindazonáltal néhány szer potenciális vérnyomáscsökkentő hatását is megfigyelés tárgyává tették. Ennek magyarázata kézenfekvő: 2-es típusú diabetesben igen gyakran észlelhető hypertonia, s ha olyan orális antidiabeticum áll a betegek rendelkezésére, amely esetleg csökkenti a vérnyomást is, az nyilvánvaló többletelőnyt jelent az adott gyógyszer esetében.

Az orális antidiabeticumok között a legtöbb adat a nem hypoglykaemizáló, antihyperglykaemiás szerek (metformin, acarbose) s az inzulinérzékenységet növelő hatástani csoport (tiazolidindionok) egyes képviselőinek vizsgálatával áll rendelkezésre. Ennek oka az, hogy – szemben a szulfonilureákkal, illetve a prandiális glükózregulátorokkal (repaglinid, nateglinid) – a metformin döntően hepaticus támadásponttal, a tiazolidindionok pedig perifériás szinten csökkentik az inzulinrezisztenciát. Az acarbose a postprandialis vércukor csökkentése révén mérsékli az étkezés utáni inzulinszint emelkedését.

Ma a 2-es típusú diabetes kórfejlődését a metabolikus szindróma koncepciója alapján értelmezzük (1, 2). Számos adat bizonyítja, hogy a metabolikus szindróma tagjaként jelenlévő hypertonia kórfejlődésében a hyperinsulinaemiának jelentős szerepe van (3). A hyperinsulinaemia elsősorban a perifériás vascularis rezisztencia növelése, a vese nátrium-reabsorptiójának fokozása és a perctérfogat emelése révén okozhat hypertóniát. Több prospektív megfigyelés igazolta, hogy a hyperinsulinaemia a hypertonia kialakulásával összefügg (4, 5). Az IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) kohorsz követéses vizsgálata során igazolható volt, hogy az inzulinérzékenység növekedése a hypertonia inciden-

ciájának csökkenésével jár együtt (6). Mindezek alapján kézenfekvő, hogy egyes orális antidiabeticumok alkalmazása során észlelt – hatástani csoportonként egymástól eltérő módon megvalósuló – hyperinsulinaemia-csökkenés a vérnyomás előnyös változását vonhatja maga után.

BIGUANIDOK – METFORMIN A metformin használata már több évtizedes múltra tekint vissza, noha hazánkban csak néhány éve van forgalomban. A metformin fő hatása az inzulinrezisztencia csökkentése, döntően hepaticus támadásponttal. A testsúlyfelesleggel rendelkező 2-es típusú cukorbetegnek elsőként választandó orális antidiabeticuma.

A metformin és a cardiovascularis szövődmények összefüggését a UKPDS egyik részadata világította meg (7). Az újonnan felismert, elhízott 2-es típusú cukorbetegnek követése során kiderült, hogy a monoterápiaként alkalmazott metformin igen előnyösen szerepelt akkor, ha a kemény végpontokat a konvencionális kezelési ág adataihoz (diétával kezelt csoportjához) viszonyították (1. táblázat). Ha az adatokat a szulfonilureával, illetve inzulinnal kezelt csoportjának adataihoz hasonlították, akkor a stroke, az összhálozás és a diabetes eredetű bármely klinikai végpont esetén mutatkozott szignifikáns előny a metformin javára, s nem volt igazolható statisztikailag szignifikáns különbség a microvascularis szövődmények, a perifériás érbetegség, a myocardialis infarctus és a diabétesszel összefüggő halálozás terén (1. ábra). Jól ismert, hogy a stroke gyakorisága a hypertonia mértékével szoros összefüggést mutat. Kézenfekvő volt ezért feltételezni, hogy a UKPDS-ben a metformin-monoterápia egyik előnyös hatása (stroke-csökkenés) esetleg összefüggésben állhatott a metformin vérnyomáscsökkentő hatásával. Megjegyzendő,

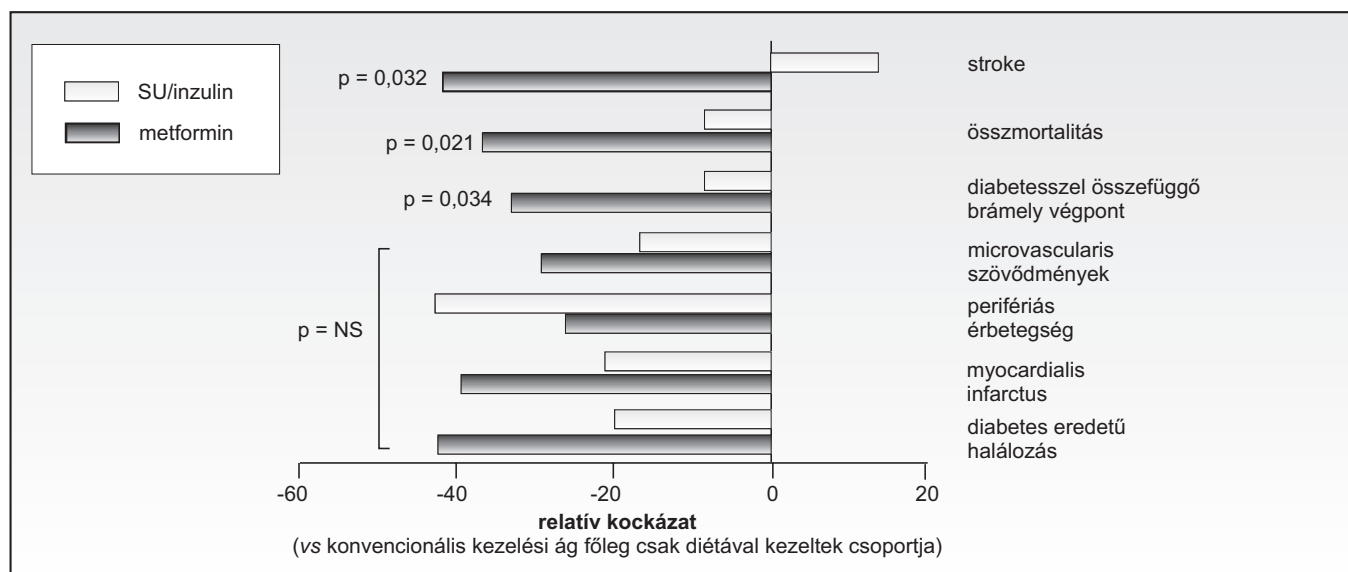
1. táblázat. Metformin-terápia esetén a klinikai végpontok alakulása a UKPDS eredményei alapján
(Forrás: UKPDS 34; Lancet 1998; 352:854-865.)

	Metformin-monoterápia vs konvencionális kezelés (diéta)		Metformin + szulfonilurea kombináció vs konvencionális kezelés (diéta)	
	Relatív kockázatváltozás	Szignifikancia	Relatív kockázatváltozás	Szignifikancia
Diabétesszel összefüggő bármely végpont	↓ 32%	p=0,0023	↑ 4%	p=0,78 (NS)
Diabetes eredetű halálozás	↓ 42%	p=0,017	↑ 96%	p=0,039
Összmortalitás	↓ 36%	p=0,011	↑ 60%	p=0,041
Myocardialis infarctus	↓ 39%	p=0,01	↑ 9%	p=0,73 (NS)
Stroke	↓ 41%	p=0,13 (NS)	↑ 21%	p=0,61 (NS)
Perifériás érbetegség	↓ 26%	p=0,57 (NS)	↑ 112%	p=0,53 (NS)
Microvascularis szövődmények	↓ 29%	p=0,19 (NS)	↓ 16%	p=0,62 (NS)

↓ kockázatszkkenés

↑ kockázatnövekedés

NS nem szignifikáns



1. ábra. A klinikai végpontok alakulása a UKPDS-tanulmányban. Az ábrán az intenzív kezelésen lévők klinikai végpontjainak relatív kockázata a konvencionális terápiát folytatók (diétát tartók) adataihoz van viszonyítva úgy, hogy a metformin-monoterápiában részesülők adatai és a szulfonilurea- vagy inzulinkezelésben részesülők adatai egymással is összehasonlítva szerepelnek (Forrás: UKPDS 34. Lancet 1998; 352:854-865.)

hogy a UKPDS-ben a metformin + szulfonilurea kombinációs kezelés mellett megfigyelt klinikai végpontok ellentétesek voltak a metformin monoterápia mellett észleltekkkel (1. táblázat). Ez az adat széleskörű vitára adott okot a közlést követő években.

Az irodalomban a metformin vérnyomáscsökkentő hatásáról meglehetősen ellentmondó adatok találhatók. Az ellentmondás oka, hogy számos vizsgálat kis esetszámú, kontroll nélküli tanulmány volt. Mértékadónak inkább a nagyobb, kontrollált klinikai tanulmányok tekinthetők.

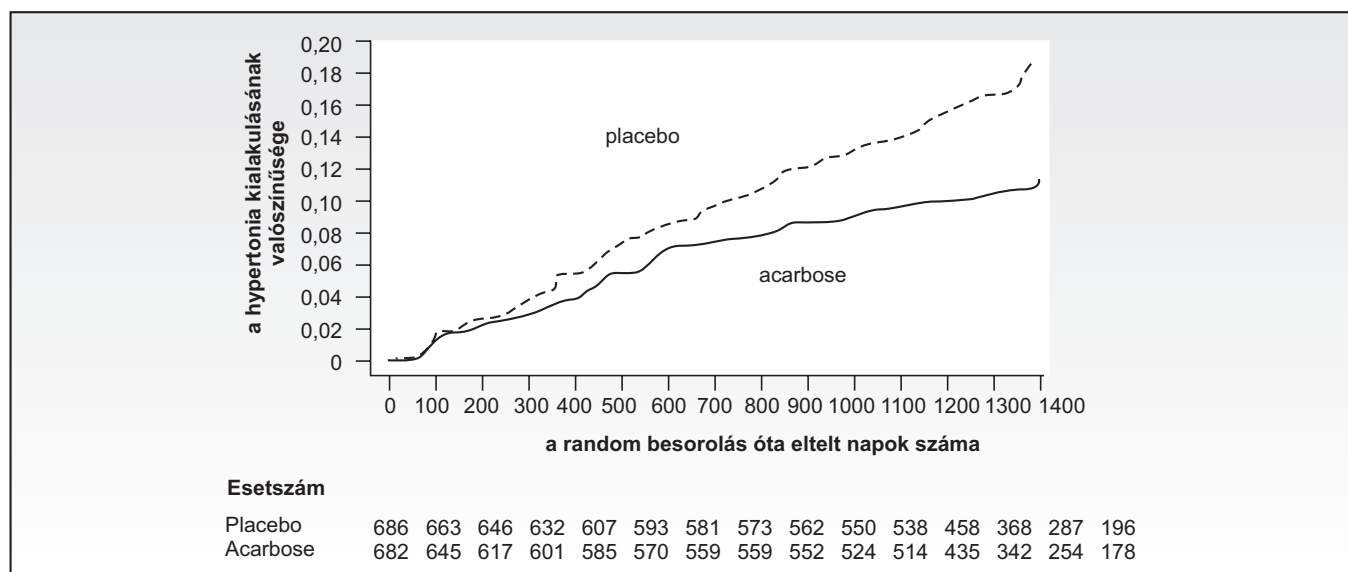
Egészséges anyagcseréjű, nem elhízott, kezeletlen hypertoniás egyének kis létszámú csoportjában (n=9) egy korai vizsgálatában a 6 hétre terjedő metforminkezelés a vérnyomás 40/24 Hgmm-es csökkenését eredményezte úgy, hogy a vérnyomáscsökkenést az inzulinrezisztencia csökkenése kísérte (clamp technikával megítélve a perifériás glükózfelvételt) (8). Egy másik vizsgálatban 12 elhízott, nem diabeteses, hypertoniás beteget vizsgáltak, s igazolható volt, hogy a metformin csökkentette a vérnyomást és növelte a glükózfelhasználást (9). Ezzel ellentétet megfigyelésről is tudósítottak azonban, miután más szerzők nem elhízott, hypertoniás betegek körében a metformintól nem láttak vérnyomáscsökkentő hatást annak ellenére, hogy az inzulin közvetítette glükózfelhasználás a periférián nőtt (10). Végül, vannak adatok arra nézve is, hogy a metformin nem befolyásolta érdemben az ABPM-mel mért értékeket egy placebo-kontroll vizsgálatban (11).

Csökkent glükóztoleranciában szenvedő egyéneket vontak be a DPP (Diabetes Prevention Programme) vizsgálatba (12). E tanulmányban – napjainkra jellemző módon – jelentős számú (n=3234) beteg szerepelt, s azt kívánták megítélni, hogy a 2-es típusú diabetes kialakulása csökkenthető-e metforminnal vagy intenzív fizikai aktivitással (kontrollként placebót kapó, hagyományos fizikai aktivitást végzők csoportja szerepelt). Az átlag 2,8 évre terjedő vizsgálat során regisztrálták a vér-

nyomás alakulását is. Előzetes közlés szerint (13) a placebo-csoportban a vérnyomásváltozás átlaga $-0,6/-1,9$ Hgmm, a metformint szedők csoportjában $-0,3/-1,6$ Hgmm, az intenzív fizikai aktivitást végzők csoportjában pedig $-3,3/-3,8$ Hgmm volt ($p<0,001$ vs placebo vagy metformin). E vizsgálat tehát nem támasztotta alá a metformin vérnyomáscsökkentő hatását.

Cukorbetegben a metformin potenciális vérnyomáscsökkentő hatását – kisebb (negatív eredményű) vizsgálatok (14-16) mellett – nagyobb, követéses tanulmányok is analizálták. Így Teupe és Bergis kétéves követéses vizsgálatban a metformint használó betegcsoportban ugyanolyan mértékű vérnyomáscsökkenést figyelt meg, mint a csak diétával kezelt cukorbeteg csoportjában (17). Egy további vizsgálat kapcsán szulfonilurea-kezelésben részesülő 2-es típusú cukorbeteg (n=1823) terápiáját metforminnal egészítették ki, s 12 hét után a vérnyomás 4/2 Hgmm-rel történő csökkenését regisztrálták (18). Az említett vérnyomáscsökkenés mellett azonban a testsúly csökkenését ($-1,9$ kg) is megfigyelték, s jól ismert, hogy önmagában a testsúlyredukciót a vérnyomás előnyös változása szokta kísérni. Végül DeFronzo és mtsai összehasonlító tanulmányukban (metformin-ág n=210; glibenclamid-ág n=209; metformin + glibenclamid n=213) a vérnyomásváltozás terén érdemi különbséget nem tapasztaltak annak ellenére, hogy a metformint szedők csoportjában volt a legkedvezőbb ($-3,8$ kg) a testsúly alakulása (19).

Összességében véve – egészséges anyagcseréjű, csökkent glükóztoleranciájú és diabeteses egyének vizsgálati adatai alapján – megállapítható, hogy metformin mellett klinikailag releváns mértékű vérnyomáscsökkenés nem figyelhető meg. A metformin egyes vizsgálatokban észlelt, jelenleg még vitatott (20), előnyös, cardiovascularis megbetegedések kockázatát csökkentő hatása így nem a vérnyomáscsökkenéssel áll



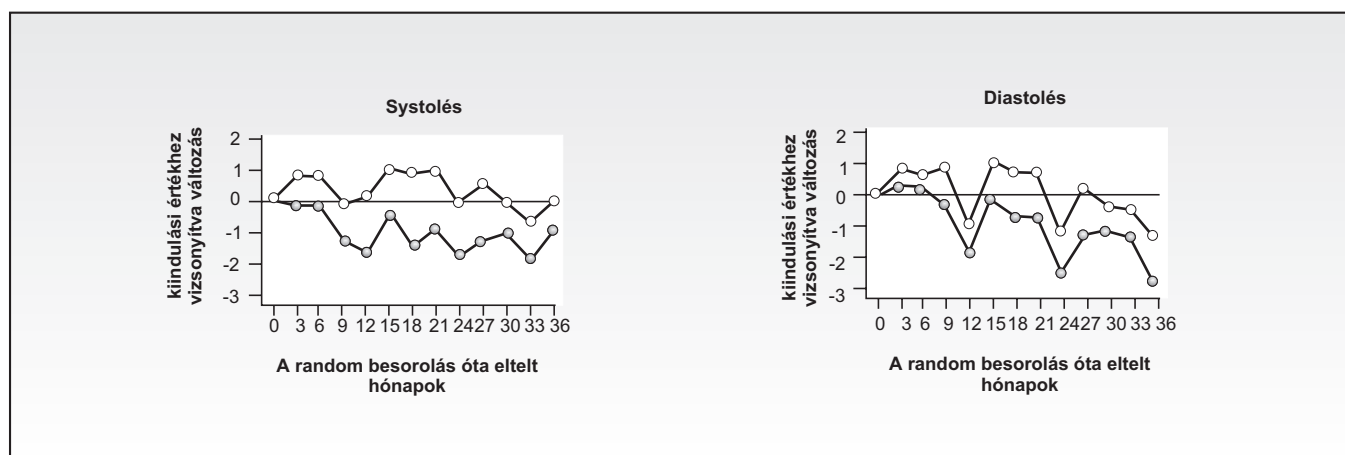
2. ábra. Az acarbose hatása az újonnan kialakuló hypertonia valószínűségére. A STOP-NIDDM vizsgálat adatai (Forrás: Chiasson et al. JAMA 2003; 290:486-494.)

összefüggésben. Egyes adatok szerint feltehető, hogy ez a hatás a metforminnak inkább egyéb, a haemostasisra, a szérumtrigliceridértékre, illetve az endothelre kifejtett előnyös tulajdonságával kapcsolatos (21).

ALFA-GKUKOZIDÁZ-GÁTLÓK – ACARBOSE Az acarbose a mindennapi klinikai gyakorlatban használt orális antidiabeticum, fő hatását a vékonybélben fejti ki, ahol az alfa-glukozidáz enzim gátlása következtében a glükóz felszívódását csökkenti, időben azt elhúzódóvá teszi. Ebből adódóan elsősorban a postprandialis vércukorszintet csökkentő hatása aknázható ki a cukorbetegség kezelésére. Az étkezés utáni vércukorérték alacsonyabb volta kisebb mértékű inzulin-elválasztást stimulál.

Az acarbose szerepét a 2-es típusú diabetes prevenciója terén a STOP-NIDDM vizsgálat analizálta (22). E vizsgálatban

az aktív ágon (n=714) acarbose-t, az összehasonlító ágon (n=715) placebót alkalmaztak, a tanulmányban csökkentett glükóztoleranciával (IGT-vel) rendelkező egyének szerepeltek. Az elsődleges végpontok értékelése alapján kiderült, hogy az IGT-ben szenvedő egyének átlagosan 3,3 évig tartó acarbose-kezelése a glükóztolerancia progresszióját (a 2-es típusú diabetes kialakulását) csökkentette (25,0–6,4% relatív kockázatszávként volt igazolható a placebo-csoportéhoz viszonyítva, a diabetes diagnosztikai kritériumától függően). Ezen túlmenően az acarbose növelte a normális glükóztoleranciába való visszafordulás arányát is. A STOP-NIDDM vizsgálatban másodlagos végpontként regisztrálták a cardiovascularis szövődmények és az újonnan felismert hypertonia gyakoriságát (23). Bármely cardiovascularis esemény kialakulásának relatív kockázata az acarbose-ágon (a placebo-ághoz viszonyítva) 49%-kal kisebb volt (p=0,03). A követés során 13 myocardialis infarctust regisztráltak az alábbi megosz-



3. ábra. Az acarbose hatása a vérnyomásra a STOP-NIDDM-vizsgálatban (Forrás: Chiasson et al. JAMA 2003;290: 486-494.)

lással: 12 esemény a placebo-ágon, 1 esemény az acarbose-ágon. A relatív kockázatsökkenés e tekintetben az aktív ágon 91%-nak adódott ($p=0,02$). Újonnan kialakult hypertoniát figyeltek meg az acarbose-ág 78 betegénél (11%), illetve a placebo-ág 115 betegénél (17%). Acarbose mellett az újonnan kialakult hypertonia relatív kockázata így 34%-kal ($p=0,006$) csökkent (2. ábra). Figyelemre méltó, hogy a két görbe a 300. naptól kezdődően kezd egymástól elkülönülni. A systolés és a diastolés vérnyomásértékek kiindulási helyzetéhez viszonyított alakulását a 3. ábra szemlélteti. Bár a változás számszerű értéke csekély, jól ismert, hogy epidemiológiai jellegű tanulmányokban az ilyen mértékű vérnyomáscsökkenés is komoly prognosztikai jelentőséggel rendelkezik. Kétségtelen, hogy a STOP-NIDDM az első olyan gyógyszeres intervenció vizsgálat, amely a postprandialis hyperglykaemia és a cardiovascularis szövődmények, illetve a hypertonia közötti összefüggésre hívja fel a figyelmet. A tanulmány bizonyító ereje e vonatkozásban nem túl erős, az adatokból nehéz megítélni a tényleges közvetlen, ok-okozati összefüggést. E körülménynek az a magyarázata, hogy a vizsgálatot az eredeti célkitűzés (a 2-es típusú diabetes megelőzési lehetőségének vizsgálata), s nem a cardiovascularis szövődmények, illetve a hypertonia regisztrálásának érdekében tervezték. Összefoglalva azonban megállapítható, hogy csökkent glükóztoleranciájú egyének átlag 3,3 éves acarbose-kezelése (3-szor 100 mg) nemcsak a manifeszt 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának kockázatát, hanem a myocardialis infarctus, illetve bármely cardiovascularis esemény, valamint az újonnan fellépő hypertonia kockázatát is érdemben csökkenti. A kedvező hatás háttere pontosan nem tisztázott (az acarbose gyakorlatilag nem szívódik fel a bélhuzamból). Kézenfekvő, hogy részben a postprandialis hyperglykaemia csökkentése, részben a kisebb mértékű inzulinelválasztás magyarázhatja az előnyös hatásokat.

Az acarbose hatásával kapcsolatban már metaanalízis eredménye is rendelkezésre áll (24). A *MeRIA (Metaanalysis of Risk Improvement under Acarbose)* 7 olyan randomizált, kettős vak, placebokontroll vizsgálatot ölelt fel, ahol a 2-es típusú cukorbeteg (n=1248) és a kontrollegyének (n=932) követése legalább 52 hétig tartott. A metaanalízis *post hoc* történet, a rendelkezésre álló adatbázis utólagos elemzésével. A cardiovascularis eseményeket az adott vizsgálatokban biztonsági okokból, nem kívánatos mellékhatásként regisztrálták. Előzetes közlés alapján igazolható volt, hogy acarbose mellett a myocardialis infarctus relatív kockázata 32%-kal ($p=0,0047$) és bármely cardiovascularis esemény relatív kockázata 41%-kal ($p=0,0017$) csökkent. Az acarbose-ágon javult a glykaemiás kontroll, csökkent a testsúly és a szérumtriglicerid értéke is. Az acarbose-ág átlagos systolés vérnyomása a kiindulási helyzetéhez (139,5 Hgmm) viszonyítva érdemben csökkent a követés végére (136,8 Hgmm, $p=0,024$), a placebo-csoportban érdemi változás nem volt megfigyelhető (136,6 vs 135,9 Hgmm).

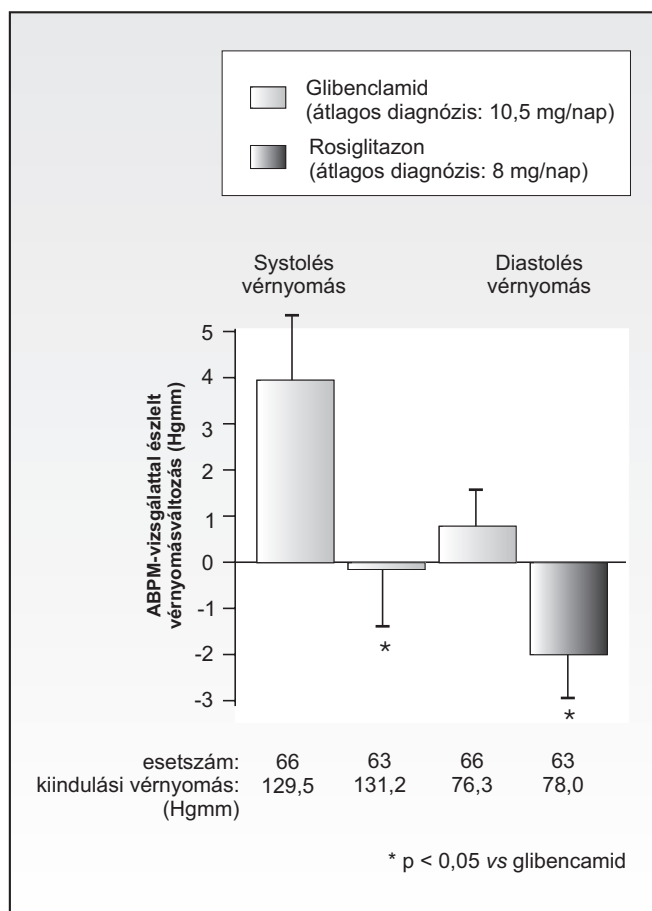
TIAZOLIDINDIONOK – TROGLITAZON, ROSIGLITAZON, PIOGLITAZON A tiazolidindionok („glitazonok”) merőben új hatásmechanizmussal rendelkező orális antidiabeticumok (25). Első képviselőjük a troglitazon volt. A

készítmény bevezetését nagy várakozás előzte meg, de viszonylag rövid időn belül súlyos fiaskó szakította meg a troglitazon pályafutását. Posztmarketing megfigyelések eredményeképpen kiderült ugyanis, hogy a gyógyszer ritka, de súlyos hepaticus károsodást idézhet elő, ezért a gyógyszer alkalmazását az Egyesült Államokban kezdetben fokozott laboratóriumi monitorozáshoz köthették, majd később a készítményt a piacról teljesen kivonták, illetve Európában történő forgalmazásától időközben elálltak. Jelenleg külföldön a rosiglitazon és a pioglitazon van forgalomban, hazánkban a rosiglitazon és a pioglitazon és a pioglitazon alkalmazása során nem észleltek troglitazonra jellemző súlyos hepaticus mellékhatásokat.

A tiazolidindionok inzulinsensitizer hatása a PPAR γ -receptor-agonista hatásukból következik (25). A PPAR-receptorok neve a Peroxiszóma Proliferátor Aktivátor Receptor elnevezésből származik. A PPAR-receptorok családjának alapvetően három fő tagja ismeretes: a PPAR α -, a PPAR γ - és a régebben PPAR β -ának is nevezett PPAR δ -receptor. A tiazolidindionok a nuclearis PPAR γ -receptor aktiválása révén az izomban növeli az inzulinérzékeny glükóztanszporter, a GLUT4 szintjét, és hatására az izomzatban fokozódik a glükózfelvétel, a glikogénszintézis és a glikolízis. Az aktivált PPAR elősegíti a mitokondriális szétkapcsoló fehérjék szintézisét is. Mind ezek a hatások közvetlenül segítik a glükóz kivonását a véráramból és az inzulin hatásainak felerősödését. Az a tény, hogy a PPAR kizárólag a zsírszövetben segíti a zsírsavfelvételt, és az izmokban ilyen hatása nincs, kétszeresen is tehermentesíti az izmokat a vér fokozott zsírsavszintjének inzulinhatást csökkentő szerepétől. A tiazolidindionok összességében véve csökkentik a vércukor-, a plazmainzulin- és szabadzsírsav-szintet, ennek révén csökken a glükóztotoxicitás és a lipotoxicitás, amely a pancreas béta-sejtjeinek hatékonyabb működését is maga után vonja. A tiazolidindionok további hatása a szérumlipidszintekre kifejtett (készítményektől függően némileg eltérő mértékű) előnyös hatás, s a vérnyomás csökkentése is. Látható, hogy a tiazolidindionok a metabolikus szindróma számos összetevőjét előnyösen befolyásolják. Ez nem meglepő, hiszen alapvetően az inzulinérzékenységet fokozzák, azaz az inzulinrezisztenciát csökkentik.

A tiazolidindionok vérnyomáscsökkentő hatását különböző állatkísérletes modellekben és humán vizsgálatokban is igazolták (26). Klinikai megfigyelések a troglitazon (27), a pioglitazon (28) és a rosiglitazon (29, 30) vérnyomáscsökkentő hatását egyaránt bizonyították. A hazánkban elérhető rosiglitazon vérnyomáscsökkentő hatását nem diabeteses és diabeteses egyéneken egyaránt dokumentálták. Egészséges anyagcseréjű hypertóniás egyéneken (n=25) ABPM-vizsgálattal, clamp-technikával igazolták, hogy napi 2-szer 4 mg rosiglitazon 16 héten keresztül adása után mind a systolés (138 ± 2 vs 134 ± 2 Hgmm, $p<0,01$), mind a diastolés vérnyomásérték (85 ± 2 vs 80 ± 2 Hgmm, $p<0,0001$) szignifikánsan csökkent (29). A tanulmányban a systolés érték csökkenése és az inzulinszenzitivitás javulása között összefüggést találtak. A rosiglitazon vérnyomáscsökkentő hatását cukorbetegben egy 52 hétig tartó vizsgálatban tanulmányozták (30). A random besorolásos vizsgálatban 2-es típusú cukorbeteg vettek részt, 104 beteg került a rosiglitazon-ágra (napi 2-szer 4 mg), míg 99 beteg glibenclamidot kapott (napi maximum 20 mg-ig

emelve a dózist, az optimális anyagszerekontroll elérése érdekében). A betegek csak diureticumot kaphattak antihypertensiv szerként, s ennek a dózisa a vizsgálat során nem változtatott. A két vizsgálati ágon az anyagszerekhelyzet (a HbA_{1c} értéke) érdemben nem tért el egymástól a vizsgálat végén. A vérnyomásváltozást a betegek egy csoportjában (glibenclamid-ág $n=66$, rosiglitazon-ág $n=63$) ABPM-mel regisztrálták a tanulmány kezdetén, a 28. és az 52. héten. A glibenclamid-ágon az alaphelyzetben mért systolés vérnyomás ($129,5 \pm 13,5$ Hgmm) a vizsgálat végére nőtt ($+3,8 \pm 8,7$ Hgmm, $p < 0,001$), a rosiglitazon-ágon érdemben nem változott (kiindulási érték $131,2 \pm 11,7$ Hgmm, változás $-0,1 \pm 9,0$ Hgmm, NS); a két csoport közötti systolés vérnyomáskülönbség átlaga így $3,5$ Hgmm-nek adódott a rosiglitazon-ág javára. A kiindulási diastolés vérnyomás ($76,3 \pm 7,7$ Hgmm) a glibenclamid-ágon a vizsgálat végére érdemben nem változott ($+0,7 \pm 7,7$ Hgmm, NS), a rosiglitazon-ágon viszont csökkent (kiindulási érték $78,0 \pm 7,7$ Hgmm, változás $-2,3 \pm 5,6$ Hgmm, $p < 0,01$); a két csoport közötti diastolés vérnyomáskülönbség átlaga így $2,7$ Hgmm-nek adódott a rosiglitazon-ág javára (4. ábra).



4. ábra. A rosiglitazon vérnyomáscsökkentő hatása. A vizsgálatot 2-es típusú cukorbetegekben 52 héten keresztül folytatták, kontrollként glibenclamidot szedők csoportja szerepelt.

(Forrás: St. John Sutton M, et al. Diabetes Care 2002; 25: 2058-2064.)

Összességében véve megállapítható, hogy a tiazolidindionok (jelenleg hazánkban elérhető képviselője a rosiglitazon) az inzulinérzékenység növelése, az inzulinrezisztencia csökkentése révén számos előnyös metabolikus hatással rendelkeznek. Ezen túlmenően a tiazolidindionok vérnyomáscsökkentő hatása is igazolhatónak bizonyult, ami a készítmények további előnyét jelentik a 2-es típusú cukorbetegkeze-
lése kapcsán.

KÖVETKEZTETÉS Az utóbbi évek irodalmi adatai az inzulinrezisztenciát és/vagy a hyperinsulinaemiát mérséklő egyes orális antidiabeticumok (metformin, acarbose, tiazolidindionok) vérnyomást csökkentő hatását is igazolták. Egyes készítmények (acarbose, rosiglitazon) esetén ez a hatás egyértelmű, másoknál (metformin) azonban vitatott. Az orális antidiabeticumok vérnyomáscsökkentő hatása azonban szerény, s ezért a ténylegesen hypertóniában szenvedő 2-es típusú cukorbetegkeze-
lésének általános szabályai szerint kell vezetni.

IRODALOM

1. Halmos T, Jermendy Gy. Metabolikus x-szindróma az ezredfordulón. (Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). Orv Hetil 2000; 141: 2701-2709.
2. Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (Halmos T, Hidvégi T, Jermendy Gy, Káplár M, Korányi L, Pados Gy, Paragh Gy, Zajkás G): A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. Orv Hetil 2002; 143: 785-788.
3. Reaven GM, Lithell H, Landberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334: 374-381.
4. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Chambless LE, et al. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC study. J Hypertens 1999; 17: 1169-1177.
5. Salonen JT, Lakka TA, Valkonen VP, Everson SA, Kaplan GA. Hyperinsulinemia is associated with the incidence of hypertension and dyslipidemia in middle-aged men. Diabetes 1998; 47: 270-275.
6. Goff DC, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension. Insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2003; 26: 805-809.
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
8. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. J Intern Med 1991; 229: 181-187.
9. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. Diabetes Care 1993; 16: 1387-1390.
10. Dorella M, Giusto M, Da Tos V, et al. Improvement of insulin sensitivity by metformin treatment does not lower blood pressure of nonobese insulin-resistant hypertensive patients with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1568-1574.

11. Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med* 1997; 242: 407-412.
12. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
13. Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of lifestyle and metformin therapy on cardiovascular risk factors and events in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2003; 52 Suppl 1: A169.
14. Dornan TL, Heller SR, Peck GM, Tattersall RB. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 342-344.
15. Nagi DK, Yudkin JS. Effect of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621-629.
16. Uegara MH, Kohlmann NE, Zanella MT, Ferreira SR. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 319-325.
17. Teupe B, Bergis K. Prospective randomized two-years clinical study comparing additional metformin treatment with reducing diet in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1991; 17: 213-217.
18. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabetes Metab* 1991; 17: 224-231.
19. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
20. Satali A, Leahy JL: Is metformin cardioprotective? *Diabetes Care* 2003; 26: 243-244.
21. Vague P. Is metformin more than an oral hypoglycaemic agent? *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S5-6S7.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
24. Hanefeld M, Petzina D, Catagay M. Acarbose treatment reduces the incidence of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis. *Diabetologia* 2003; 46 Suppl 2: A278.
25. Jermendy Gy, Csermely P. Tiazolidindionok – az oralis antidiabeticumok új hatástani csoportja. *Orv Hetil* 2001; 142: 1547-1554.
26. Komers R, Vrana A. Thiazolidinediones – tools for the research of metabolic syndrome x. *Physiol Res* 1998; 47: 215-225.
27. Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 1999; 34: 83-88.
28. Scherbaum W, Göke B. for the German Pioglitazone Study Group: Pioglitazone reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001; 50 Suppl 1: A462.
29. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 172-178.
30. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effect of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058-2064.

Monoterápiás rilmenidin (Tenaxum[®]) antihypertensív hatása a sympathicus tónusra gyakorolt befolyás tükrében mérsékelt hypertóniás betegeknél

Hazai multicentrikus vizsgálat

Antihypertensive effect of rilmenidin (Tenaxum[®]) related to the influence on sympathetic tone in patients with moderate hypertension

A Hungarian Muticentric Study

Rónaszéki Aladár

Erzsébet Kórház, I. sz. Belgyógyászat–Kardiológia

Levelezési cím:

Rónaszéki Aladár

Péterfy S. u. Kórház, Erzsébet Kórháza, I.sz. Belgyógyászat – Kardiológia, 1074 Budapest, Alsó erdősor u. 7.

ÖSSZEFOGLALÁS A multicentrikus hazai vizsgálatban kilenc centrum 104 frissen felfedezett, enyhe-középsúlyos hypertóniás betege monoterápiaként napi 1 mg rilmenidint kapott 4 hétig, majd azoknál, akiknél 4 hét után nem sikerült normalizálni a vérnyomást (<140/90 Hgmm), a rilmenidin dózisát további 4 hétre napi 2x1 mg-ra emelték. Automatikus ambuláns vérnyomás- és szívfrekvencia-monitor (Cardiotens Meditech) segítségével mérték a 24 órás vérnyomást, szívfrekvenciát és a szívfrekvencia-variabilitást a rilmenidin-terápia kezdete előtt, 4 hetes, illetve 8 hetes kezelést követően. A vizsgált teljes populáció vérnyomása szignifikánsan csökkent 4 hét után a napi 1 mg rilmenidin hatására ($155,99 \pm 9,98$ Hgmm vs $137,6 \pm 12,49$ Hgmm, $p < 0,001$; $94,7 \pm 26,7$ Hgmm vs $84,33 \pm 7,84$ Hgmm, $p < 0,001$). 73 betegnél, az esetek 70,2%-ban a vérnyomás a negyedik hét végére 140/90 Hgmm csökkent. A szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartomány analízisével számított LF/HF érték 4 hetes 1 mg/nap rilmenidin terápia után szignifikánsan csökkent a teljes vizsgált 104 fős populációban mind a 24 órás, mind a 12 órás, aktív és passzív időszakot tekintve. Külön vizsgálva a rilmenidinre 4 hét alatt jól reagáló 73 fős csoportot a 24 órás LF/HF érték jelentősen csökkent ($2,95 \pm 1,99$ vs $2,31 \pm 1,31$, $p < 0,02$), ugyanakkor a kevésbé reagáló 31 főnél még az emelt dózisu (2x1 mg/nap) 4 hetes rilmenidin-kezelés után sem változott érdemben az LF/HF értéke ($2,95 \pm 1,5$ vs $2,54 \pm 1,5$, NS). Az LF/HF érték szerinti kiindulási alcsoportokat vizsgálva, emelkedett sympathicus tónus esetén ($LF/HF > 2$) a 4 hetes napi 1 mg rilmenidin-terápia jelentős csökkenést okozott a LF/HF arányban ($3,98 \pm 1,62$ vs $2,97 \pm 1,30$, $p < 0,001$), a vérnyomásban és a szívfrekvencia-értékekben.

SUMMARY In a multicentric study 1 mg rilmenidine as a monotherapy has been administered for 4 weeks to 104 newly discovered mild to moderate hypertensive patients of 9 Hungarian centers. Then 2x1 mg rilmenidine was given to those patients whose blood pressure has not been normalized (<140/90 mmHg) until that time. 24-hour blood pressure, heart rate and its variability before and 4 and 8 weeks after rilmenidine treatment has been measured by Cardiotens (Meditech) automatic ambulatory blood pressure and heart rate monitor. Blood pressure of the whole measured population has been decreased significantly after 1 mg rilmenidine treatment administered for 4 week ($155,99 \pm 9,98$ mmHg vs $137,6 \pm 12,49$ mmHg, $p < 0,001$; $94,7 \pm 26,7$ mmHg vs $84,33 \pm 7,84$ mmHg, $p < 0,001$). At 73 patients, (70.2%) blood pressure decreased to 140/90 mmHg (reactors). LF/HF ratio calculated by frequency domain analysis of heart rate variability has been decreased significantly during 24-hour, and daytime and nighttime, after 4 week of 1 mg rilmenidine treatment in the whole measured population. 24 hour LF/HF decreased significantly ($2,95 \pm 1,99$ vs $2,31 \pm 1,31$, $p < 0,02$), at good reactors, it did not change, however, ($2,95 \pm 1,5$ vs $2,54 \pm 1,5$, NS) at the 31 non reactor patients, even after 2x1 mg/day rilmenidine treatment. There was a very significant decrease in LF/HF ratio ($3,98 \pm 1,62$ vs $2,97 \pm 1,30$, $p < 0,001$), in blood pressure and heart rate after 1 mg rilmenidine for 4 week in the subgroup of patients with increased baseline sympathetic tone ($LF/HF > 2$). There was no change in LF/HF ratio ($1,71 \pm 0,15$ vs $1,79 \pm 0,73$, NS) or blood pressure and heart rate after rilmenidine in patients with normal baseline sympathetic

Normális kiindulási vegetatív tónus esetén ($1,5 < \text{LF}/\text{HF} > 2$) a rilmenidin-kezelés nem változtatta meg szignifikáns mértékben az LF/HF hányadost ($1,71 \pm 0,15$ vs $1,79 \pm 0,73$, NS), a vérnyomást és a szívfrekvenciát. Csökkent kiindulási szimpatikus tónus során a rilmenidin-medikáció váratlan módon növelte az LF/HF értékét ($0,98 \pm 0,27$ vs $1,26 \pm 0,48$, $p=0,028$) és nem befolyásolta érdemben a vérnyomást és a pulzust. A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata tehát alkalmas előrejelzője a rilmenidin-terápia várható hatékonyságának, és így meghatározható az a hypertóniás betegcsoport, aki jól reagál a rilmenidin-kezelésre.

Kulcsszavak: hypertonia, rilmenidin, szívfrekvencia-variabilitás, sympathicus tónus

tone ($1,5 < \text{LF}/\text{HF} > 2$). There was a paradox increase in LF/HF ratio ($0,98 \pm 0,27$ vs $1,26 \pm 0,48$, $p=0,028$) and no change in blood pressure and heart rate in patients with decreased baseline sympathetic tone. Heart rate variability could be an appropriate marker of the antihypertensive efficacy of rilmenidine treatment and the good reactor group of hypertensive patients could be determined by its investigation.

Key-words: hypertension, rilmenidine, heart rate variability, sympathetic tone

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):184–188.

BEVEZETÉS A tartósan emelkedett sympathicus aktiváció szerepet játszik több cardiovascularis betegség patogenezi-sében, progressziójában és a másodlagos következmények kialakulásában. Ide sorolható a szívelégtelenség, a hypertonia bizonyos célszervkárosodásai, a metabolikus szindróma, az ischaemiás szívbetegség és ahhoz társuló arrhythmiaiák, valamint ennek következtében a postinfarctusos mortalitás is.

A vegetatív tónus meghatározásának egyik lehetséges megoldása a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata. A sok vizsgálható paraméter közül a frekvenciatartomány analízisével számított, ún. low frequency (LF) power spectrum density (ms^2) inkább a sympathicus aktivitás indikátora; tartománya 0,04–0,15 Hz. A high frequency (HF) power spectrum density (ms^2) inkább a parasympathicus aktivitást jelzi; tartománya 0,015–0,4 Hz. A kettő hányadosa a LF/HF, mely a sympathicus/parasympathicus egyensúly jellemzője (1).

Az LF/HF értékének változása prediktívnek mutatkozott a szívelégtelenség prognózisában, az instabil anginában, infarctus után, idős populációban és diabeteses neuropathiában. Az LF/HF hányados 2 feletti értéke sympathicus túlsúlyt, míg a 1,5 alatti érték parasympathicus túlsúlyt jelent. Kiegyenlített vegetatív tónusról 1,5 és 2 között beszélhetünk (1).

A rilmenidin szelektív centrálisan ható imidazolin-1-receptor-agonista, mely receptorhoz kötődésével csökkenti a sympathicus efferenciációt és ezen keresztül a teljes perifériás ellenállást, csökkenti a mellékvesévelő adrenalinválasztását és a vese renintermelését, fokozza a tubularis nátriumszekréciót. A rilmenidin a fokozott inzulinrezisztencia csökkentésében is szerepet játszik.

CÉLKITŰZÉS Jelen tanulmány alapkérdése az volt, hogy a vegetatív tónus megítélése a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata segítségével alkalmas-e annak előjelzésére, hogy a

1. táblázat

	Esetszám	RRs 0. hét (Hgmm)	RRs 4. hét (Hgmm)	RRs 8. hét (Hgmm)	p
Összes	104	$155,99 \pm 9,98$	$137,6 \pm 12,49$		$<0,001$
Jól reagálók	73	$155,19 \pm 10,15$	$132,68 \pm 8,56$		$<0,001$
Kevéssé reagálók	31	$157,87 \pm 9,45$		$142,94 \pm 14,4$	$<0,001$

2. táblázat

	Esetszám	RRd 0. hét (Hgmm)	RRd 4. hét (Hgmm)	RRd 8. hét (Hgmm)	p
Összes	104	$94,72 \pm 6,7$	$84,33 \pm 7,84$		$<0,001$
Jól reagálók	73	$94,03 \pm 5,89$	$82,11 \pm 5,28$		$<0,001$
Kevéssé reagálók	31	$96,35 \pm 8,18$		$85,81 \pm 9,21$	$<0,001$

sympathicus tónust csökkentő szelektív imidazolin-1-receptor agonista rilmenidin-terápiától milyen antihypertensív hatás várható.

MÓDSZEREK A tanulmányba frissen felfedezett, mérsékelt hypertoniás betegeket vontunk be, akik monoterápiaként napi 1 mg rilmenidint kaptak 4 hétig, majd azoknál, akiknél 4 hét után nem sikerült elérni 140 Hgmm-nél kisebb systolés és 90 Hgmm-nél alacsonyabb diastolés vérnyomásértéket, a rilmenidin dózisát további 4 hétre napi 2-szer 1 mg-ra emeltük. Automatikus ambuláns vérnyomás és szívfrekvencia monitor, Cardiotens készülék (Meditech®) segítségével mértük a 24 órás vérnyomást, szívfrekvenciát és a szívfrekvencia-variabilitást a rilmenidin-terápia kezdete előtt, 4 hetes napi 1 mg rilmenidin-kezelés után, illetve 8 hetes kezelést követően azoknál, akiknél a 4. hét után emelnünk kellett 2-szer 1 mg-os napi dózisa a rilmenidin adagját.

VIZSGÁLT POPULÁCIÓ Megfelelő előválasztás után a kilenc hazai centrumból beválogatott betegek közül 104 enyhe-középsúlyos hypertoniás értékelhető, befejezett ambuláns esetet lehetett elemezni. Közülük 52 volt a férfi (átlagéletkor: $49,1 \pm 15,6$ év, testtömegindex: $28,7 \pm 6,2$) és 52 a nő (átlagéletkor: $55,5 \pm 12,2$ év, testtömegindex: $27,4 \pm 4,1$). A bevonáskor mért vérnyomás systolés értéke $155,99 \pm 9,98$ Hgmm, diastolés értéke $94,72 \pm 6,7$ Hgmm volt. A 104 esetből diabetes mellitus 18 (17,3%) előzményében szerepelt.

EREDMÉNYEK A vizsgált teljes populáció vérnyomása szignifikánsan csökkent 4 hét után a napi 1 mg rilmenidin hatására (systolés érték: $155,99 \pm 9,98$ Hgmm vs $137,6 \pm 12,49$ Hgmm, $p < 0,001$; diastolés érték: $94,72 \pm 6,7$ Hgmm vs $84,33 \pm 7,84$ Hgmm, $p < 0,001$).

Az esetek 70,2%-ában, 73 betegnél a vérnyomás a negyedik hét végére $\leq 140/90$ Hgmm alá csökkent (systolés érték: $155,19 \pm 10,15$ Hgmm vs $132,68 \pm 8,56$ Hgmm, $p < 0,001$;

3. táblázat

Esetszám: 104	LF/HF 0. hét	LF/HF 4. hét	p
24 órás	$2,95 \pm 1,85$	$2,40 \pm 1,31$	0,014
12 órás	$3,64 \pm 2,39$	$2,98 \pm 1,98$	0,032

4. táblázat

	Esetszám	LF/HF 0. hét	LF/HF 4. hét	LF/HF 8. hét	p
Összes	104	$2,95 \pm 1,85$	$2,40 \pm 1,31$		0.014
Jól reagálók	73	$2,95 \pm 1,99$	$2,31 \pm 1,31$		0.02
Kevésbé reagálók	31	$2,95 \pm 1,50$		$2,54 \pm 1,50$	NS

5. táblázat

24 órás	Esetszám	LF/HF 0. hét	LF/HF 4. hét	p
LF/HF > 2	64	$3,98 \pm 1,62$	$2,97 \pm 1,30$	<0,001
$1,5 < \text{LF/HF} < 2$	17	$1,71 \pm 0,15$	$1,79 \pm 0,73$	NS
LF/HF < 1,5	23	$0,98 \pm 0,27$	$1,26 \pm 0,48$	0,028

6. táblázat

LF/HF > 2	LF/HF 0. hét	LF/HF 4. hét	p
24 órás	$3,98 \pm 1,62$	$2,97 \pm 1,30$	<0,001
12 órás	$4,82 \pm 2,21$	$3,67 \pm 2,12$	0,002
Aktív	$4,83 \pm 2,14$	$3,55 \pm 1,79$	<0,001
Passzív	$3,46 \pm 1,93$	$2,52 \pm 1,22$	0,001

7. táblázat

1.<LF/HF>2	LF/HF 0. hét	LF/HF 4. hét	p
24 órás	1,71±0,15	1,79±0,73	NS
12 órás	2,52±1,34	2,17±1,19	NS
Aktív	2,36±1,13	2,19±1,05	NS
Passzív	1,48±0,36	1,46±0,64	NS

8. táblázat

LF/HF<1,5	LF/HF 0. hét	LF/HF 4. hét	p
24 órás	0,98±0,27	1,26±0,48	0,028
12 órás	1,23±0,57	1,67±0,94	NS
Aktív	1,18±0,56	1,39±0,73	NS
Passzív	0,98±0,83	1,24±0,99	NS

diastolés érték: 94,03±5,89 Hgmm vs 82,11±5,28 Hgmm, $p<0,001$).

A kevésbé reagáló 31 beteg (29,8%) emelt dózisban (napi 2-szer 1 mg) kapta a rilmenidint a következő 4 hétben. A 8. hét végén itt is szignifikánsan csökkent a vérnyomás, bár átlagosan a systolés érték nem került 140 Hgmm alá (systolés érték: 157,87±9,45 Hgmm vs 142,94±14,4 Hgmm, $p<0,001$; diastolés érték: 96,35±8,18 Hgmm vs 85,81±9,21 Hgmm, $p<0,001$) (1. és 2. táblázat).

A szívfrekvencia-variabilitásnál mért LF/HF érték 4 hetes 1 mg/nap rilmenidin-terápia után szignifikánsan csökkent a teljes vizsgált 104 fős populációban mind a 24 órás, mind a 12 órás, mind az aktív, mind a passzív időszakot tekintve (24 órás: 2,95±1,85 vs 2,40±1,31, $p=0,014$; 12órás: 3,64±2,39 vs 2,98±1,98, $p=0,032$; aktív: 3,62±2,36 vs 2,85±1,76, $p=0,008$; passzív: 2,59±1,92 vs 2,06±1,24, $p=0,019$) (3. táblázat).

Külön vizsgálva a rilmenidinre 4 hét alatt jól reagáló 73 fős csoportot a 24 órás LF/HF érték 4 hét alatt jelentősen csökkent (2,95±1,99 vs 2,31±1,31, $p<0,02$), ugyanakkor a kevésbé reagáló 31 főnél még az emelt dózisú (2-szer 1mg/nap) 4 hetes rilmenidin-kezelés után, vagyis a kezdettől számított 8 hét múlva sem változott érdemben az LF/HF értéke (2,95±1,5 vs 2,54±1,5, NS) (4. táblázat).

Ha a kezelés megkezdése előtt mért 24 órás LF/HF érték alapján csoportosítottuk a vizsgált populációt, aszerint, hogy emelkedett sympathicus tónus van jelen (LF/HF>2), normális a vegetatív tónus sympathicus-parasympathicus aránya (1,5<LF/HF>2), vagy csökkent a sympathicus tónus (LF/HF<1,5), akkor a következő eredményt kaptuk: LF/HF>2 = 64fő (61,5%), 1,5<LF/HF>2 = 17fő (16,4%), LF/HF<1,5 = 23fő (22,1%).

Az LF/HF érték szerinti kiindulási alcsoportokat vizsgálva, emelkedett sympathicus tónus esetén (LF/HF>2) a 4 hetes napi 1 mg rilmenidin-terápia jelentős csökkenést okozott a LF/HF arányban (3,98±1,62 vs 2,97±1,30, $p<0,001$), a vér-

nyomásban és a pulzusértékekben. Normális kiindulási vegetatív tónus esetén (1,5<LF/HF>2) a rilmenidin-kezelés nem változtatta meg szignifikáns mértékben az LF/HF hányadost (1,71±0,15 vs 1,79±0,73, NS), a vérnyomást és a pulzust. Csökkent kiindulási sympathicus tónus során a rilmenidin-medikáció váratlan módon növelte az LF/HF értékét (0,98±0,27 vs 1,26±0,48, $p=0,028$) és nem befolyásolta érdemben a vérnyomást és a pulzust (5., 6., 7. 8. táblázat).

MEGBESZÉLÉS A civilizáció fejlődése sajnos együttjárt az ún. pszichoszociális stress fokozódásával, ami tartósan emelkedő sympathicus tónust és így az emberiség egyre „sympathicusabbá” válását eredményezte. Amíg az akut sympathicus aktiváció adaptív cardiovascularis választ biztosít stresszel járó élettani vagy kóreltani állapotokban, addig a krónikusan fokozott sympathicus tónus – részben, mint ok, részben, mint következmény – szerepet játszhat több cardiovascularis betegség patogenezisében, progressziójában és másodlagos károsodásainak kialakulásában is. Tekintve, hogy Magyarország ilyen értelemben is a „legsympathicusabb” országok közé tartozik, ezért a kérdés hazai jelentősége is igen nagy.

A sympathicus aktivitásnak a hypertonia kialakulásában és később a hypertoniás beteg célszervkárosodásának bekövetkezésében is komoly szerepe van. A szívfrekvencia neurogén emelkedése már a normotensív szakban megfigyelhető olyan egyéneknél, akik később hypertoniásakká válnak.

Az adrenerg aktiváció és a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) fokozódó működése kölcsönösen potenciálja egymást. A sympathicus aktiváció a juxtaglomerularis apparátusban lévő β_1 -receptorokon keresztül reninfelszabadulást eredményez és így emeli a RAAS aktivitását. A keringő angiotenzin-II-szint emelkedése pedig fokozza az area postrema aktivitását, növeli a noradrenalinfelszabadulást a központi és a perifériás idegrendszerben. Az I-es típusú angio-

tenzin-II-receptorok (AT1) a centrális és perifériás sympathicus neuroeffektor synapsisokban praesynapticusan is jelen vannak, és angiotenzin-II hatására fokozzák a noradrenalin praesynapticus felszabadulását, növelve ezzel a sympathicus válasz erősségét. A fokozott adrenerg aktivitás szerepet játszik hypertoniás betegnél a balkamra-hypertrophia, az artériás compliance csökkenés, a korai atherogenesis és különböző arrhythmia kialakulásában.

Az obesitás még kísérő hypertonia nélkül is emelkedett sympathicus aktivitással jár.

Metabolikus szindrómában akár okként, akár következményként a vegetatív egyensúly eltolódik a sympathicus túlsúly irányába, melyet a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése, baroreceptor-érzékenység mérséklődése és a coronariák fokozott adrenerg reaktivitása kísér. Az inzulinrezisztencia következtében kialakuló hyperinsulinismus az erek simaizomzatának proliferációját, a kísérő atherogen dyslipidaemia pedig a korai atherosclerosisist segíti elő. Az emelkedett szérumglükózsztint az endothelialis diszfunkció egyik lényeges felelőse. Ischaemiás szívbetegség kialakulásában az eddig említett számos rizikófaktor révén közvetve, de az akut eseményekben közvetlenül is szerepe van a myocardialis oxigénigényt jelentősen növelő sympathicus tónusfokozódásnak. A gyakran hirtelen halálhoz vezető malignus arrhythmia, illetve a postinfarctusos mortalitás hátterében is fontos tényező az emelkedett catecholaminszint.

A tartós és fokozott sympathicus aktiváció tehát a cardiovascularis rendszert több támadásponton közvetlenül és közvetve károsítja. Azok a terápiás megközelítések, melyek egyidejűleg az emelkedett sympathicus tónust vagy annak hatását is csökkentik, eredményesnek bizonyultak a klinikai vizsgálatok tükrében.

Viszonylag új terápiás lehetőség a sympathicus efferentáció csökkenését előidéző szelektív centrálisan ható imidazolin-1-receptor-agonista gyógyszercsoport, melynek sokat vizsgált és klinikai hatékonyságában is igazolt tagja a rilmenidin (2-7). Jelen tanulmány csupán a rilmenidin antihypertensiv hatásának értékelésére szorítkozott a sympathicus tónusra gyakorolt befolyás tükrében. Ugyanakkor a krónikus sympathicus aktiváció említett cardiovascularis és metabolikus hatásai miatt a rilmenidin-kezelés jótékony eredménye messze túlmutat az antihypertensiv hatáson. Eddigi ismereteink alapján jól értelmezhető, hogy az antihypertensiv hatás mértéke a kezdeti sympathicus tónussal mutatott összefüggést. Egyenlőre nem ismert azonban az a patofiziológiai háttérmechanizmus, mely a szelektív imidazolin-1 receptor agonista gyógyszer inverz hatását magyarázná csökkent bazális sympathicus tónus esetén.

KONKLÚZIÓ A teljes vizsgált populációra vonatkozóan a rilmenidin hatékony antihypertensiv szernek bizonyult, és a szívfrekvenciát is kedvezően befolyásolta. Vizsgálatunk szerint jobban reagálnak rilmenidin-terápiára azok a hypertoniás betegek, akiknél a terápia előtt történt szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata az LF/HF érték vegetatív tónus sympathicus irányba tolódását mutatta ($LF/HF > 2$). Itt a vérnyomáscsökkentő hatással párhuzamosan kifejezettebb a sympathicus tónust csökkentő hatás is. Érdekes módon azoknál viszont, akiknél az induló sympathicus tónus alacsonyabb volt az átlagosnál ($LF/HF < 1,5$), a rilmenidin-terápia inverz hatást gyakorolt,

és növelte az LF/HF értéket az átlagos irányába. Tapasztalatunk szerint a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata alkalmas előrejelzője a rilmenidin-terápia várható hatékonyságának, és így meghatározható az a hypertoniás betegcsoport, akiknél a rilmenidin preferálása előnyös az antihypertensiv kezelésben. Az emelkedett sympathicus tónus ugyanakkor utalhat a rilmenidin-terápia további várható metabolicus, illetve cardiovascularis előnyeire is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Köszönet a *Planiméter Kft.* segítségéért a statisztikai elemzésekben.

Köszönet az alábbi centrumoknak, vizsgálatvezetőknek és vizsgálóknak:

Péterfy S. u. Kórház, Erzsébet Kórháza, I.sz. Belgyógyászat – Kardiológia

Dr. Sperr Erzsébet, Dr. Kirschner Róbert, Dr. Szilágyi László, Dr. Kanakaridis Nikosz

MÁV Kórház III. Belgyógyászat:

Dr. Dános Péter, Dr. Maros Mária

Újpesti Károlyi Kórház II. Belgyógyászat:

Dr. Regős László, Dr. Garai Boldizsár

Hetényi Géza Kórház, Kardiológia, Szolnok:

Dr. Herczeg Béla, Dr. Bíró János

Szent Ferenc Kórház, Kardiológiai Szakambulancia, Miskolc:

Dr. Illyés László

Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika:

Dr. Kempler Péter, Dr. Keresztes Katalin

Szent Ferenc Kórház, Budapest:

Dr. Tahy Ádám, Dr. Dunai Andrea

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet:

Dr. Káli András, Dr. Vértess András

Föv. Önk. Jahn Ferenc Dél-pesti Kórháza, II. Belgyógyászat:

Dr. Tóth Károly, Dr. Bihari Iván, Dr. Khouri Hassan

IRODALOM

- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17:354-381.
- Luccioni R. et al. Evaluation pharmaco-épidémiologique de la rilmenidine chez 18 235 hypertendus. *La Presse Médicale* 1995; 24(38):1857-1864.
- Farsang Cs, et al. A vérnyomáscsökkentő rilmenidin antihypertensiv hatásának elemzése. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4(3):126-135.
- Lengyel M, et al. A rilmenidin hatása a balkamra-hypertrophia enyhe-középsúlyos hypertoniában. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4(2):75-83.
- de Châtel R, et al. Rilmenidin (Tenaxum) hatása chronicus veseelégtelenségben szenvedő, hypertoniás betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5 (3):150-156.
- Jermendy Gy, et al. A rilmenidin (Tenaxum) hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata enyhe és középsúlyos hypertoniával szövődött, 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologica Hungarica* VIII. évf. 4. sz.
- Kékes E. A rilmenidin (Tenaxum) additív antihypertensiv hatása kombinált kezelés során. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2002; 7:434-437.

Szívfrekvencia-variabilitás gyermek- és fiatal felnőttkori veseelégtelenségben

Heart rate variability in children and young adults with end-stage renal failure

Tory Kálmán¹, Bokor Éva¹, Horváth Erzsébet¹, Tusor Nóra¹, Kelen Kata¹, Sallay Péter¹, Berta Klára², Reusz György¹
Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika¹, I. sz. Belklinika², Budapest

Levelezési cím:

Tory Kálmán

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

ÖSSZEFOGLALÁS Az alacsony szívfrekvencia-variabilitás a cardialis mortalitás független rizikófaktor a veseelégtelenségben. Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy kialakul-e ez a szövődmény már gyermek-, illetve fiatal felnőttkori veseelégtelenségben. Huszonkét hemodializált [életkor: 17,2 év (median, quartilisok: 13,0-22,6), 22 transzplantált [18,4 év [14,4–21,2]] és 29 egészséges személyt [16,4 év (15,7–21,1)] vizsgáltunk. Szívfrekvenciát és a szívfrekvencia-variabilitás magas és alacsony frekvenciatarományba eső komponensét mértük 10 perc nyugodt fekvés alatt. Mind a hemodializált, mind a transzplantált csoportban szignifikáns variabilitáscsökkenés volt mérhető mindkét frekvenciatarományban. A két frekvenciatarományban mért variabilitás erős, pozitív korrelációt mutatott minden csoportban. A szívfrekvencia és a magas frekvenciájú variabilitás között mért negatív korreláció hasonló volt minden csoportban. Ez a hasonlóság és az irodalomból ismert kapcsolat a szívfrekvencia-variabilitás és a cardialis mortalitás között felveti annak lehetőségét, hogy a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése legalább részben sympathictonia, és nem kizárólag az uraemiás autonóm neuropathia eredménye.

Kulcsszavak: sympathicus idegrendszer, szívfrekvencia, vagus, veseelégtelenség

SUMMARY Low heart rate variability is an independent risk factor of cardiac mortality in patients with end-stage renal disease. Our aim was to determine whether it is already present in hemodialysis and renal transplant children and young adults. Forty-four patients on renal replacement therapy and 29 healthy controls were examined. Heart rate and its high (HF) and low (LF) frequency variability were measured during supine for ten minutes. High and low frequency variability were both reduced, whereas heart rate was elevated in both hemodialysis and transplant patients compared to controls. There was a strong positive correlation between lgHF and lgLF, and a negative one between heart rate and lgHF in all groups. The latter was similar in all groups, therefore the difference in HF between uremic and control patients may be at least partly due to their different heart rate. Whether low heart rate variability in uremic patients is secondary to uremic neuropathy or sympathetic overactivity is discussed.

Key-words: heart rate, kidney failure, sympathetic nervous system, vagus nerve

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):189–193.

BEVEZETÉS A veseelégtelenség ismert szövődménye a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése (1-3). A szívfrekvencia-variabilitás a sinuscsomó vegetatív idegrendszeri szabá-

lyozásának hatására létrejövő élettani arrhythmia. Atropin és propranolol együttes adásával létrehozott kémiai denerváció, illetve transzplantált szívben, sebészi denerváció hatására a

szív minden variabilitás nélkül, a sinuscsomó saját frekvenciáján ver. Ezen megfigyelések bizonyítják a vegetatív idegrendszer szerepét a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) létrejöttében (4).

A HRV a variabilitás frekvenciájának függvényében eltérő mértékben tükrözi a sympathicus és a parasympathicus idegrendszer aktivitását. A magas frekvenciájú variabilitás (HF: 0,15–0,4 Hz) döntően a vagalis aktivitás függvénye (5), veseelégtelenségben megfigyelt csökkenését ezért a vagus neuropathiájával magyarázták (1). A HF értéke azonban nem csak atropin, hanem sympathicotonia hatására is csökkenhet (6). Az alacsony frekvenciájú variabilitás (LF: 0,15–0,04 Hz) mind a sympathicus, mind a parasympathicus idegrendszer aktivitását tükrözi (5). Veseelégtelenségben való csökkenését, mint a sympathicus idegek neuropathiáját értelmezték (1). Újabb vizsgálatok alapján azonban az LF – a HF-hez hasonlóan – döntően a vagalis aktivitástól függ, és a sympathicus idegrendszer aktivitásával fordítottan arányos (7).

A sympathicus idegrendszeri aktivitással egyenes arányban csak az alacsony és a magas frekvenciájú variabilitás hányadosa változik (LF/HF) (5). Értéke azonban kérdéses, hiszen nem ellentétes, hanem rendszerint azonos irányban – bár eltérő mértékben – változó paraméterek hányadosát mutatja.

A szívfrekvencia-variabilitás klinikai jelentőségét az adja, hogy több betegségben (myocardialis infarctuson átesett betegek, szívelégtelenség) független rizikófaktor a cardialis mortalitásnak. Ezen körképekben a sympathicotonia felelős a HRV csökkenéséért (8, 9).

Végstádiumú veseelégtelenségben az átlagpopuláció cardialis mortalitását fiatal korban két, időskorban egy nagyságrenddel meghaladó cardialis mortalitásnak (10) szintén független rizikófaktor az alacsony HRV (11–13). Emellett, egy prospektív vizsgálat szerint a hemodializált betegekben gyakori hirtelen szívhalál egyetlen szignifikáns rizikófaktor a HRV csökkenése (14).

Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy megfigyelhető-e már fiatal kori végstádiumú veseelégtelenségben és fiatal vesetranszplantáltakban a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése.

BETEGEK, MÓDSZER

BETEGEK A Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinikán és I. sz. Belklinikán gondozott, életkorban 5 és 30 év közé eső, 22 hemodializált és 22 vesetranszplantált beteget vizsgáltunk. A hemodializált betegek átlagosan 39 hónapja (2 nap–103 hónap) álltak dialízis kezelés alatt. A transzplantált betegek átlagosan 60 hónappal (9–123) a vizsgálat előtt estek át a transzplantáción. Nem volt a betegek között diabetes mellitusban szenvedő. A betegek szívfrekvencia és szívfrekvencia-variabilitás adatait 29 korban egyező, egészséges, önkéntes gimnazista, orvostanhallgató és doktorandusz ugyanazon körülmények között mért adataihoz hasonlítottuk. A GFR értékeket a Schwartz-formula alapján számoltuk, melyben a „k” értéke 49 volt lányok és 62 fiúk esetében (15). A klinikai jellemzőket az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat. A vizsgált betegek és egészséges személyek klinikai jellemzői és szívfrekvencia-, illetve variabilitás értékei

	Hemodializált	Transzplantált	Kontroll
n (F/M)	22 (11/11)	22 (10/12)	29 (15/14)
Életkor (év)	17,2 (13,0–22,6]	18,4 (14,4–21,2)	16,4 (15,7–21,1)
GFR (ml/min x 1,73 m ²)	10,4 (9,5–11,2) ***, ++	68 (58–78) ***	109 (101–117)
HR (min ⁻¹)	84 (78–90) ***, +	74 (69–79) **	64 (61–68)
lgHF	2,43 (2,14–2,71) ***, ++	2,82 (2,59–3,06) **	3,22 (3,08–3,36)
lgLF	2,70 (2,50–2,90) ***	2,89 (2,73–3,05) *	3,18 (3,05–3,31)
LF/HF	1,78 (1,05–3,27] **	1,54 (0,99–2,09] *	0,73 (0,50–1,30]

Az életkor és LF/HF értékek mediánok (kvartilisek). A GFR, HR, lgHF és lgLF adatok átlagok (95%CI).

A kontrollcsoporthoz viszonyított szignifikancia-szintek: *** = p<0,001, ** = p<0,01, * = p<0,05.

A hemodializált és transzplantált csoportok közötti szignifikanciaszintek: +++ = p<0,001, ++ = p<0,01, + = p<0,05.

(HR: szívfrekvencia, lgHF: a magas frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás 10-es alapú logaritmus, lgLF: az alacsony frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás 10-es alapú logaritmus, LF/HF: az LF és HF hányadosa)

GYÓGYSZEREK Tizenöt hemodializált beteg (68%) és 11 transzplantált beteg (50%) kapott vérnyomáscsökkentő kezelést. A két csoportban hasonló volt a béta₁-receptor-blokkolót (metoprolol; HD: 32%, NTX: 23%; NS) és a dihidropiridin típusú kalciumantagonistát szedők (nifedipin vagy amlodipin; HD: 50%, NTX: 41%; NS) aránya. ACE-gátlót a dializált csoportban többen szedtek (enalapril; HD: 50%, NTX: 14%; $p < 0,05$). A metoprolol adását 24 órával a vizsgálat előtt felüggesztettük, az enalapril és a kalciumantagonisták reggeli, vizsgálatot megelőző adását a vizsgálat utánra halasztottuk. A gyógyszerek adását – etikai megfontolásból – ennél hosszabb ideig nem szüneteltettük. A veseelégtelenség gyógyszerhatástól független vizsgálata céljából, külön is elemeztük a vérnyomáscsökkentő terápiában nem részesülő 7 hemodializált és 11 transzplantált beteg szívfrekvencia-variabilitását.

A 22 transzplantált betegből 21 kapott cyclosporint és 1 tacrolimust, 6 beteg azathioprint és 4 mycophenolate mofetilt, illetve minden beteg kapott szteroidot.

MÉRÉS A mérések egy csendes, elkülönített helyiségben, 7 és 14 óra között történtek, dializált betegek esetében közvetlenül dialízis kezelés előtt. A szívfrekvencia és szívfrekvencia-variabilitás adatokat 20 perc nyugodt fekvést követően, 10 perc alatt, fekvő helyzetben regisztráltuk. A mérés ideje alatt a betegeket arra kértük, hogy ne beszéljenek és ne mozogjanak. Az elektrokardiogramot vizuálisan és elektronikusan értékeltük. Minden vizsgált személy sinusritmusban volt. A készülék által ectopiás ütésnek vagy zajnak értékelte ütések a készülék nem vette figyelembe a variabilitás számításakor ($< 2\%$). A szívfrekvenciát (HR), mint a mérés ideje alatt regisztrált összes R-hullám egy percre eső átlagát adtuk meg. A szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartomány-paramétereit, a magas (HF: 0,4–0,15 Hz) és alacsony frekvenciájú (LF: 0,15–0,04 Hz) szívfrekvencia-variabilitást, és ezek hányadosát (LF/HF) értékeltük. Minden mérést Cardiotens-01 készülékkel (Meditech Kft, Budapest) végeztünk. Az adatokat a Medibase 1.35 szoftver (Meditech Kft, Budapest) segítségével elemeztük.

STATISZTIKA A HR és a GFR, illetve log-transzformációt követően a HF (lgHF) és az LF (lgLF) adatok normális eloszlást mutattak. Nem volt normális eloszlása a Kolmogorov–Smirnov-teszt alapján az életkor és az LF/HF adatoknak. Ezen paramétereket, illetve a csoportok közötti heterogén variancia miatt a HR- és GFR-értékeket – a csoportok között –

Kruskal–Wallis ANOVA és Mann–Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze. A Mann–Whitney U teszt eredményét a Holm-módszer szerint értékeltük. Az lgHF és lgLF adatokban lévő különbséget egyutas ANOVA és Newman–Keuls utóteszt segítségével vizsgáltuk. A vérnyomáscsökkentő szereket szedők arányát a csoportok között Fisher exact teszt segítségével hasonlítottuk össze. A HR, lgHF és lgLF közötti kapcsolatokat Pearson-korreláció számításával vizsgáltuk. A HR és az lgHF közötti lineáris regresszió ordinátametszékét és regressziós koefficiensét ANCOVA (test of parallelism) segítségével hasonlítottuk össze. Az 1. táblázat a normál eloszlású adatokat átlag és 95% CI, a nem normál eloszlásúakat medián és kvartilisek formában mutatja. Minden statisztikai számítást a Statistica 5.0 szoftver segítségével végeztünk.

ETIKA A vizsgálatot a Kutatás-eti Bizottság jóváhagyta (TUKB25/2000). A szülők és a nagykorúak írásos beleegyezést adtak a vizsgálathoz.

EREDMÉNYEK A szívfrekvencia magasabb volt a betegcsoportokban, mint a kontrollcsoportban, és magasabb a hemodializált, mint a transzplantált betegekben. A magas és az alacsony frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás jelentős mértékben csökkent a hemodializált csoportban, és kisebb, de szignifikáns mértékben a transzplantált csoportban. A két betegcsoport között csak az lgHF értékében volt szignifikáns különbség. Az LF/HF érték magas volt mindkét betegcsoportban (1. táblázat).

A vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő és nem részesülő betegek között nem volt szignifikáns különbség sem az lgHF, sem az lgLF értékében egyik betegcsoportban sem (fel nem tüntetett adatok). Az LF/HF hányados azonban alacsonyabb volt a vérnyomáscsökkentő szert nem szedő betegekben, így nem különbözött a kontrollcsoport értékétől egyik betegcsoportban sem [HD: 1,1 (medián, kvartilisek: 0,53–1,26) NS (vs kontroll), NTX: 1,1 (0,75–1,37) NS (vs kontroll)].

Erős negatív, illetve pozitív korreláció volt az lgHF és a HR, illetve az lgHF és az lgLF adatok között minden csoportban (2. táblázat). Az lgHF és a HR adatok közötti kapcsolat, regressziós egyenes hasonló volt minden csoportban; sem az ordinátametszékben, sem a regressziós koefficiensben nem volt a csoportok között szignifikáns különbség (1. ábra).

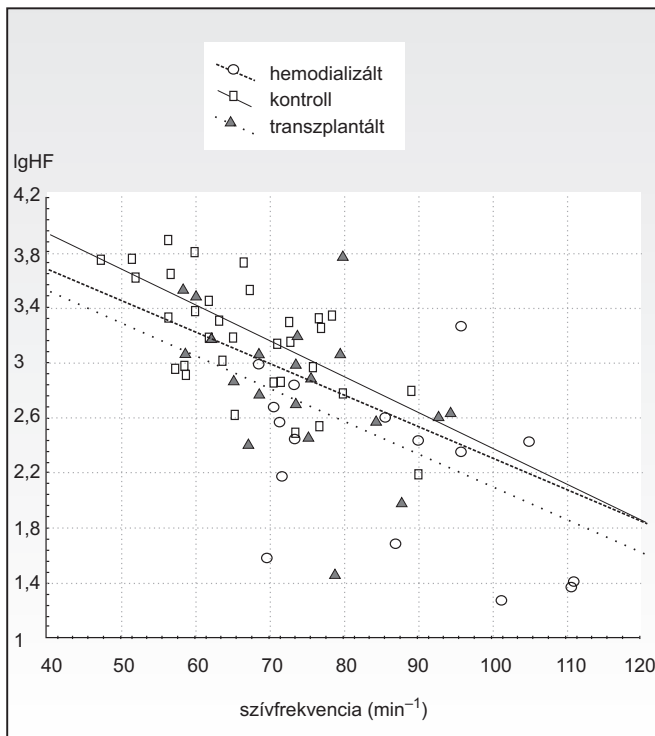
MEGBESZÉLÉS Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy megfigyelhető-e fiatalokori veseelégtelenségben vegetatív idegrendszeri diszfunkció. Eredményeink azt mutatják,

1. táblázat. A vizsgált betegek és egészséges személyek klinikai jellemzői és szívfrekvencia-, illetve variabilitás értékei

		Hemodializált	Transzplantált	Kontroll
lgHF-HR,	r=	-0,51*	-0,46*	-0,62***
lgHF-lgLF,	r=	0,84***	0,79***	0,47**

A Pearson-korreláció szignifikancia-szintje: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

(HR: szívfrekvencia, lgHF: a magas frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás 10-es alapú logaritmus, lgLF: az alacsony frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás 10-es alapú logaritmus)



1. ábra. A szívfrequencia és a magas frekvenciájú szívfrequencia-variabilitás közötti kapcsolat az egyes csoportokban (lgHF: a magas frekvenciájú szívfrequencia-variabilitás 10-es alapú logaritmus)

hogy hemodializált betegekben már gyermek- és fiatal felnőttkorban jelentős mértékben csökken a szívfrequencia-variabilitás. Ez transzplantáltakban kisebb mértékű, de szignifikáns.

A két frekvenciatarományban észlelt variabilitás-csökkenés közös eredetét támasztja alá a köztük minden csoportban észlelt, erős pozitív korreláció. A szívfrequencia és a HF közötti – minden csoportban hasonló – negatív, lineáris korreláció alapján valószínű, hogy a betegek alacsony HF értéke jelentős részben magas szívfrequenciájuk következménye.

A szívfrequencia-variabilitás beszűkülése és a tachycardia egyaránt lehetnek sympathicotonia és neuropathia következményei. Előbbire példa a szívelégtelenség (8), utóbbira pedig a familiaris dysautonomia (8).

A HRV veseelégtelenségben kialakuló csökkenését az irodalom az autonóm neuropathiával magyarázza (1-3). A neuropathia létét több tényező támasztja alá: a somaticus idegek alacsony idegvezetési sebessége (18), axonális és myelin-hüvely-károsodása (19, 20) és az alacsony szívfrequencia-variabilitású betegek hemodialízis- és posturalis hypotonia hajlama (21). Nem ismert azonban, hogy mi vezet uraemiában neuropathiához.

Az autonóm neuropathia diagnózisának felállításához nem áll a klinikumban rendelkezésre specifikus, elterjedt módszer. Ez pedig nélkülözhetetlen lenne a HRV specificitásának és szenzitivitásának megállapításához. Ennek hiányában félrevezető lehet egyértelműen neuropathiára következtetni a HRV alapján, hiszen a HRV csökkenéséért felelős másik mechaniz-

mus, a sympathicotonia is jelen van veseelégtelenségben (22, 23). Jelenlétét microneurographiás módszerrel igazolták (24, 25). Kialakulásáért a fokozott renin–angiotenzin–aldoszteron rendszeri aktivitást és a renalis afferens idegeket teszik felelőssé (26).

A sympathicotonia, az alacsony szívfrequencia-variabilitás és az arrhythmia, cardialis mortalitás kapcsolata szívelégtelenségben, myocardialis infarctust követően ismert (27, 28). Ezen körképekben a sympathicotonia terápiás célpont (29). A sympathicotonia arrhythmogen hatását tovább ronthatja a vagusaktivitás csökkenése (30). Ugyanakkor az a megfigyelés, hogy familiaris dysautonomiában az autonóm neuropathia ellenére nem cardialis betegség, hanem légzési elégtelenség (>70%) a vezető halálok, azt sugallja, hogy a parasymphicus idegrendszer károsodása önmagában nem tehető felelőssé magas cardialis mortalitásért (31). Ezek alapján megkérdőjelezhető az uraemiás autonóm neuropathia elsődleges szerepe a HRV csökkentésében, hiszen az nem ad kielégítő magyarázatot a HRV és a cardialis mortalitás között veseelégtelenségben is fennálló kapcsolatra. Ha azonban sympathicotoniával magyarázzuk veseelégtelenségben is az alacsony szívfrequencia-variabilitást, az magyarázatot ad a cardialis mortalitás mellett a rendszeres fizikai aktivitás dializált betegekben megfigyelt HRV-növelő és arrhythmia-csökkentő hatására (12), illetve a jelen vizsgálatban, a szívfrequencia és a szívfrequencia-variabilitás között minden csoportban fennálló, hasonló kapcsolatra. Feltételezhető ezért, hogy az alacsony HRV és a magas cardialis mortalitás veseelégtelenségben is jelentős részben sympathicotonia eredménye, amit tovább súlyosbíthat a vagus neuropathiája.

A vérnyomáscsökkentő szerek szívfrequencia-variabilitásra gyakorolt hatása ismert. A metoprolol és az enalapril növelik, az amlodipin és a nifedipin reflexes sympathicus aktiváció útján csökkentik a szívfrequencia-variabilitást (32-35). Így a betegek metoprolol- és enalapril-kezelése a szívfrequencia-variabilitást kóros irányba nem befolyásolhatta. Azt, hogy a vérnyomáscsökkentők (elsősorban a kalciumantagonisták) szerepe nem hanyagolható el, mutatja, hogy az LF/HF érték a gyógyszert nem szedő dializált betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a gyógyszert szedőkben. Ugyanakkor a vérnyomáscsökkentő szert szedő és nem szedő betegek nem különböző HF- és LF-értéke, illetve a vérnyomáscsökkentő szert nem szedő betegek és a kontrollcsoport között fennálló szignifikáns HF- és LF-különbségek azt mutatják, hogy a veseelégtelenség – a gyógyszerek hatásától függetlenül – a szívfrequencia-variabilitás csökkenéséhez vezet.

Májtranszplantált betegekben ismert, hogy a cyclosporin-terápiában részesülő betegek nagyobb szívfrequencia-variabilitással bírnak, mint a tacrolimust szedők (36). Jelen vizsgálatban egy beteg kivételével minden beteg cyclosporint kapott, ez eddigi ismereteink szerint nem tehető felelőssé a transzplantált betegek alacsony szívfrequencia-variabilitásáért.

Eredményeinket összefoglalva, a szívfrequencia-variabilitás csökkenése már gyermek- és fiatal felnőttkori veseelégtelenségben megfigyelhető. A szívfrequencia-variabilitás és a szívfrequencia, illetve a HRV és a cardialis mortalitás között fennálló kapcsolat alapján feltételezzük, hogy az alacsony HRV elsősorban sympathicotonia eredménye veseelégtelenségben is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Köszönjük *Vargha Péter* statisztikai számításokban nyújtott segítségét. A munka az OMFB (Tét D 11/2001), OTKA (T-031986) és ETT (299/2000) pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM

- Vita G, Bellingheri G, Trusso A et al. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999; 56:232-237.
- Kurata C, Uehara A, Sugi T et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 2000; 84:312-319.
- Rubinger D, Sapoznikov D, Pollak A et al. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1972-1981.
- Malik M, Bigger JT, Camm AJ and the Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
- Akselrod S. Components of heart rate variability, in *Heart rate variability*. (vol 12), edited by Malik M, Camm AJ, Futura, Armonk, New York 1995. pp 147-165.
- Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H2804-2814.
- Notarius CF, Butler GC, Ando S et al. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci* 1999; 96:557-565.
- Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101:8-10.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478-484.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J Kidney Dis* 1998; 32:S112-119.
- Jassal SV, Coulshed SJ, Douglas JF et al. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:219-223.
- Deligiannis A, Kouidi E, Tourkantonis A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Card* 1999; 84:197-202.
- Cashion AK, Cowan PA, Milstead EJ et al. Heart rate variability, mortality, and exercise in patients with end-stage renal disease. *Prog Transplant* 2000; 10:10-16.
- Hayano J, Takahashi H, Toriyama T et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1480-1488.
- Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106:522-526.
- Axelrod FB, Putman D, Berlin D, Rutkowski M. Electrocardiographic measures and heart rate variability in patients with familial dysautonomia. *Cardiology* 1997; 88:133-140.
- Axelrod FB. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Familial dysautonomia and other HSANs. *Clin Auton Res* 2002; 12(S1): I/2-14.
- Weseley SA, Liebowitz B, Katims JJ. Neuropathy of uremia: evaluation by nerve conduction velocity versus neurospecific current perception threshold. *Nephron* 1989; 52:317-322.
- Braguer D, Gallice P, Yatzidis H. Restoration by biotin of the in vitro microtubule formation inhibited by uremic toxins. *Nephron* 1991; 57:192-196.
- Severini G. Uremic toxins and adenosine deaminase activity. *Clin Biochem* 1994; 27:273-276.
- Takahashi H, Matsuo S, Toriyama T et al. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron* 1996; 72:418-423.
- Rump LC, Amann K, Orth S et al. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1735-1738.
- Boero R, Pignataro A, Ferro M et al. Sympathetic nervous system and chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23:69-75.
- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1912-1918.
- Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340:1360-1361.
- Blankestijn PJ, Ligtenberg G, Klein IH, Koomans HA. Sympathetic overactivity in renal failure controlled by ACE inhibition: clinical significance. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:755-758.
- Lown B, Verrier R. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294:1165-1170.
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (1S): 177-191.
- Kennedy HL. Beta-blocker prevention of proarrhythmia and proischemia: clues from CAST, CAMIAT, and EMIAT. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. European Myocardial Infarction Amiodarone Trial. *Am J Cardiol*. 1997; 80:1208-1211.
- Morady F, Kou WH, Nelson SD et al. Accentuated antagonism between beta-adrenergic and vagal effects on ventricular refractoriness in humans. *Circulation* 1988; 77:289-297.
- Axelrod FB, Abularrage JJ. Familial dysautonomia: A prospective study of survival. *J Pediatr* 1982; 101:234-236.
- Vaile JC, Fletcher J, Al-Ani M et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci* 1999; 97:609-610.
- Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. *Am J Hypertens* 2001; 14:1083-1089.
- Ooie T, Saikawa T, Hara M, Takakura T, Sato Y, Sakata T (1999) Beneficial effects of long-term treatment with enalapril on cardiac function and heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J Card Fail* 5:292-299.
- Wolk R, Kulakowski P, Ceremuzynski L. Nifedipine and captopril exert divergent effects on heart rate variability in patients with acute episodes of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10:327-332.
- Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2002; 8:690-700.

A Gitelman-szindrómáról egy adoptált fiatalember esete kapcsán

A case of Gitelman-syndrome in an adopted, young man

Tislér András¹, Keszei András¹, Akócsi Katalin², de Châtel Rudolf¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Belgyógyászati Klinika¹, Budapest,
Veszprém Megyei Önkormányzat, Cholnoky Ferenc Megyei Kórház, Nephrologiai Szakambulancia², Veszprém

Levelezési cím:

Tislér András
Semmelweis Egyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.
email: atisler@axelero.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A hypokalaemia gyakran állítja differenciáldiagnosztikai kérdések elé a klinikusokat. Jelen esetbemutatásunk kapcsán az autoszomális recesszív öröklődésű, hypokalaemiával és metabolikus alkalossissal járó Gitelman-szindróma tünettanát és patofiziológiai alapjait tekintjük át. A munka aktualitását az adja, hogy az elmúlt évek molekuláris biológiai kutatásainak eredményeként, a Gitelman-szindróma hátterében a thiazidszenzitív Na⁺Cl⁻-csatorna funkcióvesztő mutációjára derült fény, ami etiológiáját és genetikáját tekintve is elkülöníti ezt a betegséget, a hozzá sok szempontból hasonló, Bartter-szindrómától.

Kulcsszavak: hypokalaemia, hypomagnesaemia, Na⁺Cl⁻ kotranszporter, thiazid, Gitelman-szindróma

SUMMARY Hypokalaemia frequently creates differential diagnostic puzzles for clinicians. We present a case of hypokalaemia in a young man and review the pathophysiology and clinical symptoms of Gitelman-syndrome, an autosomal recessive trait with persistent hypokalaemia and metabolic alkalosis. Loss of function mutations in the gene encoding the thiazide-sensitive Na⁺Cl⁻ cotransporter, recently revealed by molecular biological techniques, forms the genetic basis of the disease. This finding creates the opportunity to distinguish Gitelman-syndrome from its related disease, Bartter-syndrome, on genetic and etiologic grounds as well.

Key-words: hypokalaemia, hypomagnesaemia, Na⁺Cl⁻ cotransporter, thiazide, Gitelman-syndrome

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):194–199.

BEVEZETÉS A hypokalaemia az egyik leggyakoribb a klinikai gyakorlat során észlelt, nemritkán iatrogen, elektrolit-zavar. Az extrarenalis vagy renalis K⁺-vesztés, illetve az intracellularis „shift” következtében kialakult ioneltérés klinikai jelentősége egyrészt a potenciálisan fatális következményekben, másrészt a betegek életminőségét rontó, jól korrigálható, musculoskeletalis tünetekben rejlik (1). Ez az, amiért a hypokalaemia újabb és újabb klinikai összefoglalók, valamint a belgyógyászati és nephrologiai szakvizsgák kedvelt témája.

Az elmúlt évtized molekuláris biológiai kutatásai több hypokalaemiával és hyper- vagy normotoniával járó öröklött szindróma genetikai alapját tisztázták, amelyek nemcsak a hypokalaemia etiológiai differenciálását segíthetik, hanem korai, akár prae-natalis diagnózis felállításának lehetőségét is megteremtik. Ilyen megbetegedésre példa a Henle-kacs felszálló szárában a Na⁺-felszívódás zavara következtében létrejövő Bartter-szindróma három genetikai típusa (2), vagy a kéri gyűjtőcsatorna epithelialis Na⁺-csatornájának túlműködését

eredményező Liddle-szindróma, a glukokortikoiddal kezelhető hyperaldosteronismus és a látszólagos mineralokortikoid-túlprodukción szindróma (3), valamint a distalis renalis acidosis és hypokalaemiával járó, az interkalált sejtek anioncserélő transzporterének (4) vagy az apicalis H^+ ATPázának mutációja (5). Ezen molekuláris genetikai háttérükben nagyrészt tisztázott hypokalaemiával járó megbetegedések sorát gazdagítja az autoszomális recesszív öröklődésű Gitelman-szindróma (GS) (6), amelyet hypochloraemiás metabolikus alkalosis, hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalciuria jellemez, és amelynek háttérében a distalis kanyarulat csatorna apicalis membránjában lévő elektroneutrális Na^+Cl^- kotranszporter (NCCT) funkcióvesztő mutációja áll.

A jelen munka célja egy Gitelman-szindrómában (GS) szenvedő fiatalember esetének bemutatása, akinél a familiaris adatok hiánya nem tette lehetővé a családvizsgálatok elvégzését, ugyanakkor, akinél molekuláris biológiai módszerekkel sikerült kimutatni a NCCT funkcióvesztő homozigóta mutációját.

ESETISMERTETÉS A 33 éves, évek óta hypokalaemiás férfi beteg felvételére kórházunkba állapotfelmérése és további vizsgálatok céljából került sor.

A beteg családi anamnézise nem volt ismert, mert fiatalkorában adoptálták. Gyermekkorában derült fény hypokalaemiájára és akkor Bartter-szindróma diagnózissal követték, de később terápiára nem került sor. Huszonkilenc éves korában járásképtelenséget okozó izomgyengeség háttérében 1,8 mmol/l szérum- K^+ -szintet észleltek neurológiai osztályon, amikor izombiopsia nem specifikus vacuolus degenerációt írt le. További, már nephrológiai vizsgálata során Bartter-szindróma és K^+ -vesztő vese diagnózisok születtek. Ekkor dokumentálták metabolikus alkalosisát, nagyobb plazmarenin-aktivitását és normális aldosteronszintjét. A mellékvesék MR-vizsgálata szabályos morfológiát mutatott. Kálium-citrát szedése mellett a szérum K^+ -értéke a normálérték alsó tartományában volt. 31 éves korában, állapotfelmérés kapcsán, ammónium-klorid-terhelés inkomplett renalis tubularis acidosis gyanúját vetette fel, és a koncentrációs próbák során a maximális vizeletkoncentráció 760 mosm/l volt, 123 ml/min számított GFR mellett. Ambuláns kontrollvizsgálatai során, K^+ -pótlás mellett, kéz- és lábzsibbadása változatlanul előfordult, szérum- K^+ -értéke 2,5–3,3 mmol/l között változott. Magneziumszintje egy alkalommal 0,53 mmol/l-nek adódott.

Kórházunkba való felvételkor alsó végtagi zsibbadástól eltekintve egyéb panaszt nem említett. A közepesen fejlett férfi felvételi statusából a 84/min pulzus, a fekvő 114/70, állva 102/64 Hgmm vérnyomás emelendő ki, a Trousseau- és Chvostek-jelek negatívak voltak, és egyéb kórjelző eltérést nem találtunk. Véréképe, májfunkciója normális volt. Egyéb szérum laboratóriumi leletei a következők: Na^+ 141, K^+ 3,2, Cl^- 98, Ca^{2+} 2,49, PO_4^{2-} 0,90, Mg^{2+} 0,57 mmol/l, kreatinin 104 μ mol/l. Rutin vizeletvizsgálata 1,020-s fajsúly és 7,0 pH mellett eltérést nem mutatott. Artériás vérgáz eredménye pH 7,49, p_{CO_2} 39 Hgmm, HCO_3^- 30,1 mmol/l volt. 24 órás vizelet- Na^+ -ürítés 335, K^+ -ürítés 58, Cl^- -ürítés 320, keratinin-ürítés 15 mmol/die értéket adott. Plazmarenin-aktivitás és aldosteron meghatározására nem

volt lehetőségünk. Mivel a hypokalaemia, hypochloraemiás metabolikus alkalosis, valamint a hypomagnesaemia felvetette GS gyanúját, vizelet- Ca^{2+} -ürítés meghatározása történt, amely 1,9 mmol/die értéket mutatott. A hypocalciuria a GS gyanúját tovább erősítette, ezért a NCCT genetikai vizsgálatára DNS-t szeparáltunk.

A NCCT génjének SSCP (single strand conformational polymorphism) vizsgálata során a kontrolloktól eltérő mintát kaptunk a 3., 5., 18., 19. és 24. exonban, így ezen génszakaszok szekvenálása is megtörtént. Ennek kapcsán a 18. exonban egy homozigóta G-A mutációt találtunk, amely a fehérjében Gly741Arg eltérést eredményez. Ezen mutáció a fehérje működésének elvesztésével jár (19), így betegünknek a GS diagnózisa megerősítést nyert.

MEGBESZÉLÉS Gitelman, Graham és Welt (7) 1966-ban írta le az autoszomális recesszív öröklődésű, hypokalaemiával, hypochloraemiás metabolikus alkalosisal, hypomagnesaemiával és hypocalciuriával jellemzett tünetegyüttest, amelyet a klinikai gyakorlat az először 1957-ben (8), majd Bartter és munkatársai által 1962-ben (9) gyermekekben leírt szindróma megjelenési formájának fogadott el. A későbbi számos esetleírás és patofiziológiai vizsgálat kapcsán ugyanakkor nyilvánvalóvá vált, hogy a Gitelman-féle betegség a Bartter-szindrómától számos panasz és tünet szempontjából különbözik (1. táblázat) (10). Az áttörést a két betegség elkülönítésében, a 90-es évek közepén, Lifton és munkacsoportjának eredményei hozták, akik kimutatták, hogy míg a Bartter-syndroma esetén a Henle-kacs medulláris felszálló szárában gátolt a Na^+ - és Cl^- -visszaszívás (2), addig GS esetén a distalis kanyarulat csatorna sejtjeinek apicalis membránjában levő elektroneutrális Na^+Cl^- kotranszporter funkcióvesztése mutatható ki (6).

A pathophysiologiai és a molekuláris genetikai alapok tisztázását nehezíti, hogy a Bartter-syndroma, még a Gitelman-féle betegség „leválása” után is, heterogén megbetegedésnek bizonyult. Bartter-syndroma esetén a Henle-kacsban megfigyelhető csökkent Na^+ - és Cl^- -visszaszívás háttérében legalább három különböző csatorna génjének mutációja állhat (20,21): az I. altípusban az apicalis membrán $Na^+-K^+-2Cl^-$ kotranszporter, a II. altípusban az apicalis ún. ROMK K^+ -csatorna, míg a III. altípusban a basolateralis $ClC-Kb$ nevű Cl^- -csatorna génjének funkcióvesztő mutációját találták (táblázat).

TÜNETEK Ellentétben a Bartter-szindrómával, melyet súlyos tünetek, mint például polyhydrannion, sóvesztés, életet veszélyeztető dehydratio, nocturia, hypokalaemia miatt kialakuló izomgyengeség, növekedéshátrányos visszamaradás jellemezik, a GS általában csak a serdülő-, fiatal felnőttkorban, gyakran csak szűrővizsgálat kapcsán, kerül felismerésre. Rákérdezésre a betegek leggyakrabban a sós ételek és italok utáni vágyról (90%), izomgörcsökről (84%), szédülésről (80%), szomjúságérzésről (76%), általános- és izomgyengeségről (70%), polydipsiáról (65%) panaszkodnak (11). Paraesthesia szintén gyakori (78%). A carpopedal spasmus súlyossága gyakran a K^+ - és Mg^{2+} -szintet csökkentő állapotokban, mint például hányás, hasmenés vagy láz esetén fokozódik. Egyes családokban ízületi fájdalmat és duzzadást okozó chondro-

1. táblázat. Különbségek a Gitelman- és Bartter-szindrómák klinikai jellegzetességei között

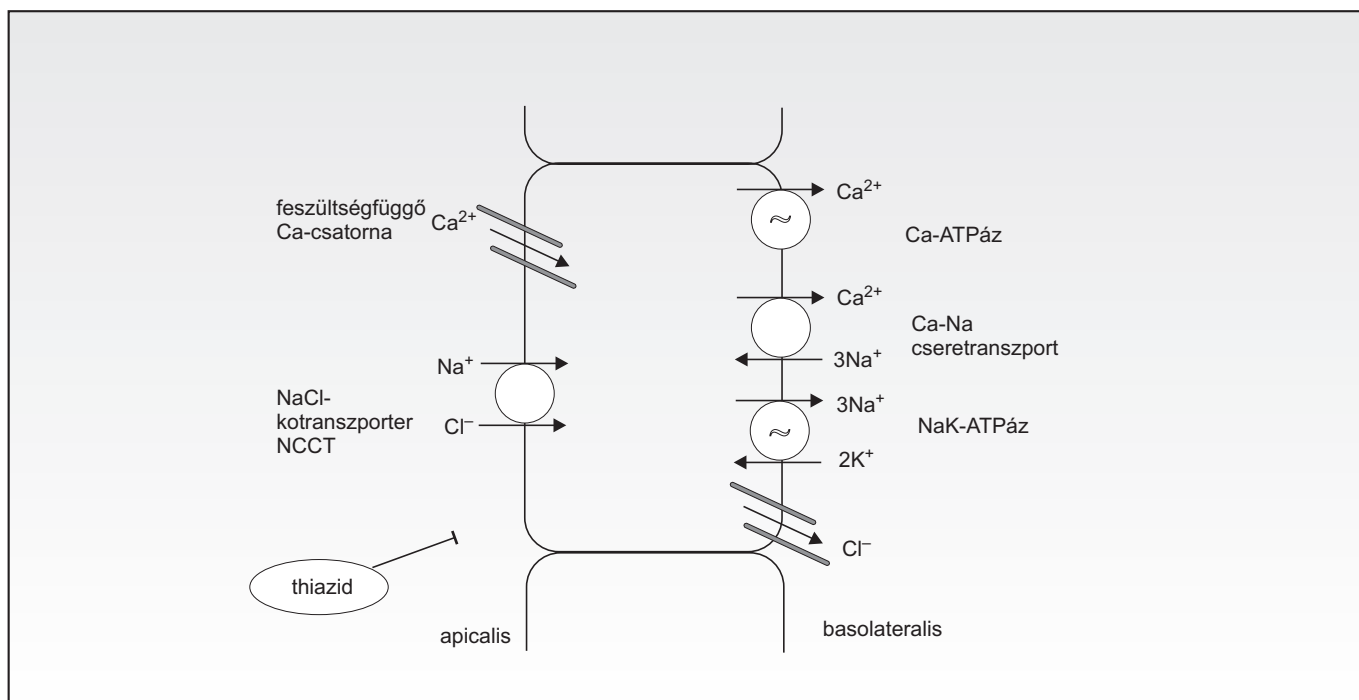
	Bartter-szindróma			Gitelman-szindróma
	I. altípus antenatalis	II. altípus antenatalis	III. altípus klasszikus	
Molekuláris defektus génje	Henle-kacs apicalis $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ kotranszporter	Henle-kacs apicalis ROMK K^+ -csatorna	Henle-kacs baso- lateralis ClC-Kb Cl^- -csatorna	distalis tubulus apicalis $\text{Na}^+ \text{-Cl}^-$ kotranszporter
Tünetek megjelenése	in utero/ csecsemőkor	in utero/ csecsemőkor	csecsemő-, kisgyer- mekkor	idősebb gyermekkor, fiatal felnőttkor
Koraszü- lés/polyhydramnion	++	++	+/-	–
Növekedés vissza- radása	+++	+++	++	–
Lassú szellemi fejlődés	+	+	+/-	–
Polyuria	+++	+++	++	+
Tetania	–	–	ritka	++
Szérum- Mg^{2+} -szint	alacsony-normál	alacsony-normál	20%-ban csökkent	~100%-ban csökkent
Vizelet Ca^{2+} -kiválasztás	nagyon magas	nagyon magas	kissé növekedett	csökkent
Nephrocalcinosis	++	++	+/-	–
Vizelet- prostaglandin-ürítés	nagyon magas	nagyon magas	kissé növekedett	normál
Indomethacin- hatékonyság	életmentő lehet	életmentő lehet	+/-	–

–: nem fordul elő; +/-: néha előfordul; +: előfordul; ++: gyakran előfordul, +++: nagyon gyakori

calcinosis is leírtak (12). A laboratóriumi leletek tekintetében GS-t a Bartter-szindrómában is megfigyelt hypochloraeiás metabolikus alkalosis és nagyobb plazmarenin-aktivitás jellemzi. Ugyanakkor, ellentétben a Bartter-szindrómával, ahol a vizelet- Ca^{2+} -ürítés nagy (ami esetenként nephrocalcinosishez vezet) és a szérum Mg^{2+} -szint sem mutat konzekvens eltérést, GS-ban a hypomagnesaemia és kisebb Ca^{2+} -ürítés a diagnózis alapját képezi. Gitelman-szindrómában – erre betegünk is példa – a koncentrációképeség zavara kevésbé kifejezett, mint a Bartter-féle betegségben.

DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS A perzisztens hypochloraeiás metabolikus alkalosisal járó betegségek között alapvetően a vérnyomás és a vizelet- Cl^- , illetve K^+ -ürítés meghatározásán keresztül igazodhatunk el. A hypertonia hiánya elkülöníti a Bartter/Gitelman-típusú betegségeket a hypertoniával járó formáktól, mint az arteria renalis stenosis, renin-szekretáló tumor, hyperaldosteronismus, Liddle-szindróma,

glukokortikoiddal kezelhető hyperaldosteronismus, látszólagos mineralokortikoid-túlprodukció szindróma, és a congenitalis adrenalis hyperplasia egyes formái. A normotoniával járó hypokalaemiás metabolikus alkalosis további differenciálását a vizelet- Cl^- és K^+ -ürítés meghatározása segíti. Extrarenalis K^+ -vesztést általában Cl^- -vesztés is kíséri, például nasogastricus aspiratio, hányás, hasmenéssel járó megbetegedések (túlzott hashajtás) során, és ilyenkor a vesében minimális a Cl^- és K^+ -ürítés (<15 mmol/l), hiszen a reguláció ezen ionok konzerválása irányában hat. Amennyiben a hypokalaemia mellett a vizelet- K^+ és Cl^- ürítés nagyobb (>25–30 mmol/l), azaz a vese nem tudja ezen ionok vesztését meggátolni, akkor ez a Bartter/Gitelman-szindrómák, illetve diureticumabusus gyanúját veti fel. Míg a csúcshatású diureticumok Bartter-szindróma-szerű képet okoznak (hiszen a Na^+ -visszaszívást a Henle-kacs felszálló szárában bénítják), addig a thiazid diureticumok a GS tüneteivel járnak. Mint említettük, a két



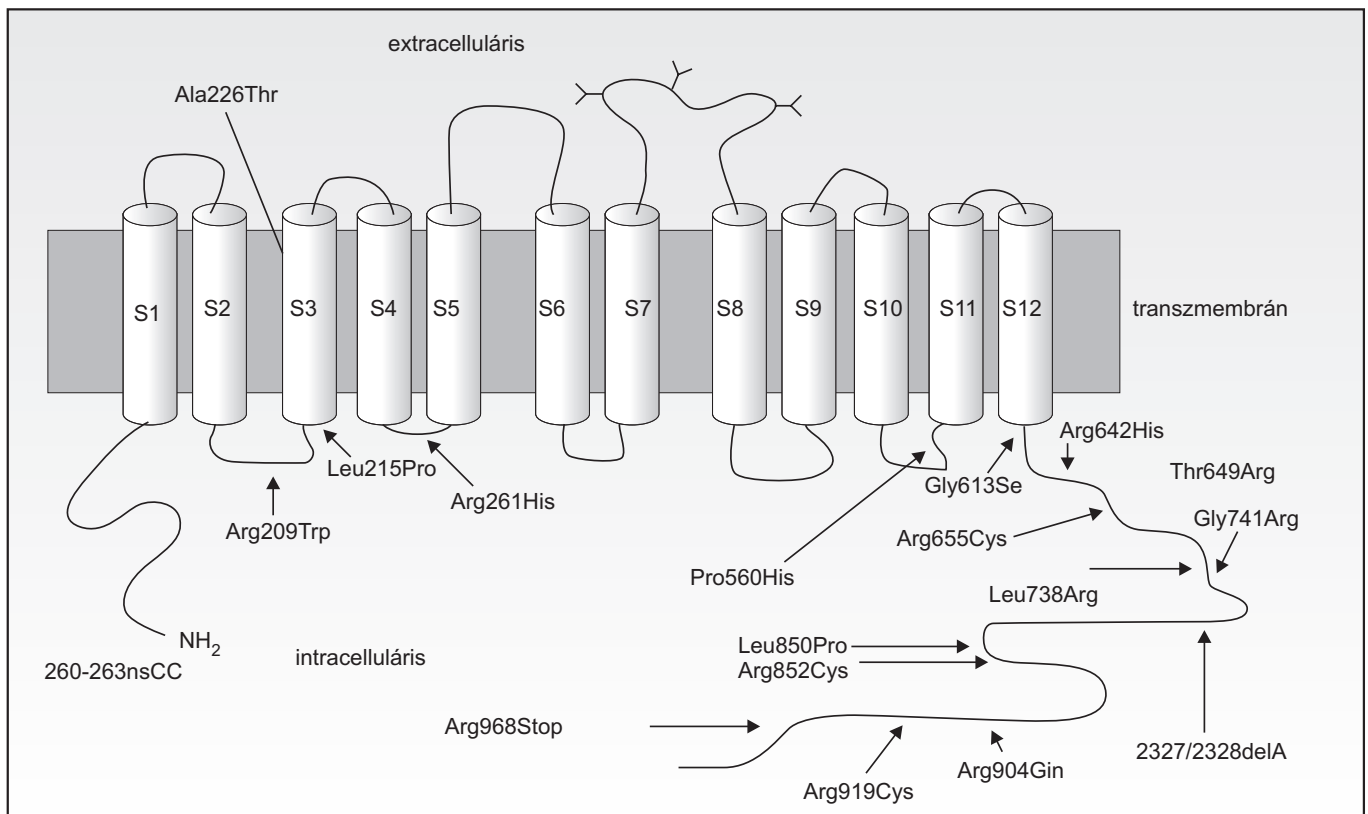
1. ábra. A Na^+Cl^- és Ca^{2+} reabsorptio fő transzport folyamatai a distalis kanyarulat csatornában

betegség között a vizelet- Ca^{2+} -ürítés és a szérum Mg^{2+} -szint segít differenciálni.

PATOFIZIOLÓGIA A GS hátterében a distalis kanyarulat csatornák és az azokat a corticalis gyűjtőcsatornákkal összekötő tubulusszakasz sejteinek apicalis membránjában lévő elektroneutrális Na^+Cl^- kotranszporter (NCCT) funkciójának megszűnése áll (1. ábra) (13). Mivel a thiazid típusú diureticumok is ezt a csatornát bénítják, nem meglepő, hogy a szindróma jellegzetességei olyanok, mintha a beteg állandóan thiazid diureticum hatása alatt állna. Az apicalis oldalon a sejtekbe kerülő Na^+ a basolateralis membrán Na^+K^+ -ATPáz segítségével jut az interstitialis térbe. Ezen sejtek felelősek egyúttal a filtrált Ca^{2+} mintegy 5–10%-ának a visszaszívásáért is, ami az apicalis oldalon feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornán keresztül történik. A sejtekből a Ca^{2+} részben az alacsony intracelluláris Na^+ -koncentráció által fenntartott $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ antiporter működés, részben pedig Ca^{2+} -ATPáz segítségével jut ki. A NCCT csatorna működésének megszűnése csökkent Na^+Cl^- -felszívódáshoz, Na^+ - és Cl^- -vesztéshez, volumenkontrakcióhoz, fokozott renin–aldoszteron aktivitáshoz, valamint a gyűjtőcsatornában nagyobb tubulusfolyadék-áramláshoz vezet. Ez utóbbi kettő magyarázza a K^+ -vesztést és a metabolikus alkalosist. A hypocalciuria magyarázatára több elmélet adódik; egyrészt, a NCCT működésének megszűnése miatt csökkent intracelluláris Na^+ -koncentráció fokozza a basolateralis $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ antiporter aktivitását, másrészt a sejtekből kiáramló Cl^- intracelluláris töltésváltozáson keresztül az apicalis feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornák megnyílását eredményezi (14), harmadrészt, felmerül annak a lehetősége is, hogy a distalis és proximális tubulusszakaszok eltérő paracelluláris Ca^{2+} -permeabilitása eredményezi a hypocalciuriát

(22). A Mg^{2+} -vesztés és a hypomagnesaemia mechanizmusa nem tisztázott.

MOLEKULÁRIS GENETIKA A 1021 aminosavból álló NCCT fehérje 12 transzmembrán domaint, valamint hidrofíli intracelluláris amino- és karboxi-terminálist tartalmaz (2. ábra) (15). Ezen struktúra több elektrolittranszporter fehérje sajátja, köztük a Henle-kacs felszálló szárában levő, a Bartter-szindróma egyes eseteiben érintett, $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ kotranszporter fehérjéé is. A NCCT fehérjét kódoló gén emberben a 16. kromoszómán helyezkedik el, 26 exonból áll és expressziója gyakorlatilag csak a vesére korlátozódik. Gitelman-szindrómában szenvedő betegek között több mint 80, többségében a karboxi-terminális érintő, pontmutációt írtak le a NCCT génjében, amelyek a fehérje aminosavszekvenciájának megváltoztatásával alapvetően érinthetik annak struktúráját és működését, így a funkció elvesztését okozhatják (6-16). Ezek közé tartozik a betegünkben is észlelt Gly741Arg mutáció, melynek megfelelő egér mutációról kimutatták, hogy funkcióvesztéssel jár (19). Érdekes, hogy míg a Bartter-szindrómában megfigyelt mutációk általában homozigóta formában fordulnak elő (ugyanazon mutáció van az apai és anyai kromoszómán), addig GS-ban nagyon gyakori, hogy a beteg az egyik NCCT alléljén egy fajta, a másik alléljén pedig egy másik fajta, funkcionálisan aktív mutációt hordoz (compound heterozygota) (16). Ez a megfigyelés, illetve az a tény, hogy a GS az egyik leggyakoribb monogén öröklődésű hypotonia-hypokalaemia forma, arra utalnak, hogy a mutációk gyakorisága a populációban nem elhanyagolható, feltehetően 1% körüli (17). Ez magyarázhatja egyúttal azt is, hogy a GS eseteiben ritka a consanguinitás, ellentétben a Bartter-szindrómával. Bár a heterozygota mutációt hordozó egyének tünetmen-



2. ábra. A thiazidszenzitív Na⁺-Cl⁻ kotranszporter fehérje felépítése és néhány mutáció által okozott aminosav-csere elhelyezkedése a fehérjében. Betegünkben a GlyArg homozygota mutációt találtuk a 741 pozícióban (16 irodalomból, módosítással)

tesek, nem kizárt annak a lehetősége, hogy a heterozygota állapot a magasvérnyomás kialakulása ellen „véd” a populációban (6).

TERÁPIA A GS kezelésének szükségességét a tünetek, illetve a laboratóriumi eltérések súlyossága határozza meg. Mivel oki terápiával nem rendelkezünk, a kezelés alapja a K⁺- és Mg²⁺-pótlásból, valamint a K⁺-vesztés csökkentéséből áll. Káliumpótlás önmagában általában nem elegendő, hiszen fokozhatja az aldosteronelválasztást és a K⁺-vesztést, így aldosteronantagonista vagy amilorid adására is szükség lehet. Emellett a K⁺-szint rendezése a tüneteket nem szünteti meg teljesen, és Mg²⁺-pótlás is indokolt, főleg izomgörcsök és chondrocalcinosis esetén. A hypomagnesaemia korrekciója gyakran elősegíti a K⁺-szint normalizálását is (18). A nagy dózisu Mg²⁺-terápiának ugyanakkor gastrointestinalis mellékhatások, leginkább a hasmenés, gátat szabhatnak. Betegünknel Mg pezsgőtabletta és K⁺-pótlás mellett a legutolsó kontroll során 3,8 mmol/l K⁺- és 0,81 mmol/l Mg²⁺-szintet mértünk. Az izomgörcsök, illetve a végtagzsibbadás, bár előfordultak, azok intenzitása és gyakorisága jelentősen csökkent.

Összefoglalva, a jelen betegbemutató kapcsán a thiazid-szenzitív NCCT csatorna funkcióvesztő mutációja által okozott Gitelman-szindróma tünettanát és patofiziológiai alapját kívántuk áttekinteni. Bár a megbetegedés gyakran csak enyhe tüneteket okoz, a mutációk nem elhanyagolható gyakorisága a populációban valószínűvé teszi, hogy a felnőtt és gyermek

nephrologiai ambulanciákon a hypokalaemiával és metabolikus alkalosissal kísért esetek egy részének hátterében ezen „thiazid-betegség” áll. A szindróma molekuláris genetikai háttere ugyanakkor nem tekinthető teljesen tisztázottnak: a legújabb eseteírások a Bartter- és Gitelman-szindrómák közötti „átmeneti” tünetegyüttesekről, illetve olyan családokról, ahol a Gitelman-szindróma hátterében nem találták a NCCT csatorna mutációját valószínűvé teszik, hogy a Bartter-szindróma altípusokhoz hasonlóan, a Gitelman-féle betegség esetén is genetikai heterogenitást fogunk találni az elkövetkező évek során.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Ezúton is köszönetünket fejezzük ki a Dr. Alexander Logan-nek azért, hogy a betegünk genetikai diagnózisát lehetővé tevő molekuláris biológiai módszereket rendelkezésünkre bocsátotta.

IRODALOM

1. Haris Á. Elektrolit-rendellenességek differenciáldiagnosztikája. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5:209-213.
2. Guay-Woodford L. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiological enigma. *Am J Med* 1998; 105:151-161.

3. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545-556.
4. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, et al. Familial distal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 1997; 100:1693-1707.
5. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD és mtsai. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999; 21:84-90.
6. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ és mtsai. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996; 12:24-30.
7. Gitelman HI, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966; 79:221-223.
8. Rosenbaum P, Hughes M, Persistent, probably congenital hypokalemic metabolic alkalosis with hyaline degeneration of renal tubules and normal urinary aldosterone. *Am J Dis Child* 1957; 94:560.
9. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33:811.
10. Schwartz I, Alon U. Bartter syndrome revisited. *J Nephrol* 1996; 9:81-87.
11. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001; 59:710-717.
12. Gascón A, Cobeta-Garcia J, Iglesias E. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in Gitelman syndrome. *Am J Med* 1999; 107:301-302.
13. Monnens L, Bindels R, Grünfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1617-1619.
14. Gesek F, Friedman P. mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest.* 1992; 90:429-438.
15. Mastroianni N, De Fusco M, Zollo M és mtsai. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). *Genomics* 1996; 35:486-493.
16. Lemmink HH, Knoers N, Károlyi L és mtsai. Novel mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localisation to the C-terminal domain. *Kidney Int* 1998; 54:720-730.
17. Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K és mtsai. Genetic variants of the thiazide sensitive NaCl-cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension. *Hypertension* 2000; 36:827-831.
18. Al-Ghamdi S, Cameron E, Sutton R. Magnesium deficiency: pathophysiology and clinical overview. *Am J Kid Dis* 1994; 24:737-752.
19. Kunchaparty S, Palcsó M, Berkman J és mtsai. Defective processing and expression of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as a cause of Gitelman's syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277(Renal Physiol. 46):F643-F649.
20. Zelikovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1696-1700.
21. Karet FE. Monogenic tubular salt and acid transporter disorders. *J Nephrol* 2002; 15 (suppl.6):S7-S68.

22. Seldin DW. Renal handling of calcium. *Nephron* 1999; 81 (Supl1):2-7.
23. Friedman PA. Mechanisms of renal calcium transport. *Exp Nephrol* 2000; 8:343-350.

A szervtranszplantáció korai úttörője, Ullmann Imre

An early pioneer of organ transplantation, Imre Ullmann

Nagy Judit¹, Wittmann István¹, Wilfred Druml²

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvoskar, II. sz. Belklinika és Nephrologiai Centrum, Pécs¹,
Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Wien²

Levelezési cím:

Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar,
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
7624. Pécs, Pacsirta u. 1.

T.: 72/536-050, Fax: 72/536-051

e-mail: judit.nagy@aok.pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Ullmann Imre volt az első sebész, aki – modern értelemben – sikeres vese-autotranszplantációt és heterotranszplantációt végzett. Ullmann 1861. február 23-án született Pécsen. Sikeres gimnáziumi tanulmányok után apja, aki ugyancsak orvos volt, Bécsbe küldte medicinát tanulni. 1884-ben tanulmányai befejezése után meghívták az egyik bécsi sebészeti klinikára dolgozni. 1902-ben a Bécsi Orvostársaság Kongresszusán egy veséátültetett kutyát mutatott be, akinek a bőréhez kivarrt ureteréből mindenki szeme láttára vizelet csepegett. Ugyanebben az évben egy sikertelen humán vesetranszplantációval is megpróbálkozott, melynek során egy disznó vesét varrt be egy végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő nő könyökárkába. 1914-ben megírta a transzplantációs orvostudomány első modern monográfiáját, a „Tissue and Organ Transplantation” című könyvecskét, mely összefoglalta az adott kor meglepően kiterjedt transzplantációs kísérleteit. Bár humán vesetranszplantációja sikertelen volt, munkái döntő stimulust adtak az érsebészet és a transzplantációs immunológia fejlődésének.

Kulcsszavak: orvostörténelem, vesetranszplantáció, Ullmann Imre

SUMMARY Imre Ullmann was the first to perform a successful renal auto- and heterotransplantation in the modern sense of medicine. Ullmann was born in Pécs on February 23, 1861. After a distinguished undergraduate career in 1878 his father (being also a medical doctor) sent him to study medicine at the Vienna Medical School. He graduated in 1884 and was invited to be a surgeon in Vienna. In 1914 he wrote the first monograph on the state of the art of transplantation medicine, a booklet on „Tissue and Organ Transplantation” summarizing the surprisingly extensive experience in transplantation at this time. Although he did not succeed in doing a human renal transplantation he gave birth to the era of the organ transplantation, stimulated vascular surgery and the development of transplantation immunology.

Key-words: history of medicine, renal transplantation, Imre Ullmann

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):200–203.

A szervkárosodások legideálisabb megoldása az, ha egy már nem funkcionáló szervet más egyén (élő vagy halott) egészséges, működő szervével pótolunk. Az ötlet és a sikeres megoldások között azonban hosszú idő telt el.

Ovidius és Homeros munkáiban számos mitológiai példát találunk az átváltozásokra, melyek némi hasonlóságot mutatnak az átültetéssel. Így például Ovidius a Metamorphosisok 5. könyvében említi Actaeont, aki vadász volt, de mivel meglep-



1. ábra. Actaeont az istenek szarvassá változtatják (Ovidius, *Metamorphosis*, 5. könyv)

te Artemist fürdés közben, ezért az istenek szarvassá változtatják (1. ábra). A tragédia ezzel nem ért véget, mert így a saját kutyái sem ismerték meg és széjjeltépték. A átváltozások és szervcserék mitológiai világa számos festőt is megihletett, így pl. Picasso *Guernica* című képén ott látható Minotaurus, az ökörfejű emberisten (2. ábra).

Később, a kereszténység idején is számos legenda született. A transzplantációval kapcsolatos legfontosabb mítosz Szent Kozmosz és Damián nevéhez fűződik, akik a 13. században éltek. „A szentek élete” c. könyv és számos festmény is meg-



2. ábra. Minotaurus, az ökörfejű emberisten (Részlet Picasso, *Guernica* c. festményéből)



3. ábra. Szent Kozmosz és Damian egy halott mór lábát ülteti át egy élő emberbe (Fra Angelico képének részlete)

örökítette a legendát (pl. Fra Angelico, lásd 3. ábra), mely szerint egy halott mór lábát ültették át egy élő emberbe.

Mindezen metamorfózisok és csodálatos transzplantációk azonban csak a végnélküli képzelet szülöttei voltak.

A valóban megtörtént első sikeres vesetranszplantáció Ullmann Imre nevéhez fűződik. A rendkívüli műtétről Rajczy Á. (1) és Rajczy P. (2, 3), valamint Török (4) is megemlékezett főleg Ullmann pécsi születésének és ifjúkorának bemutatásával. Jelen közlemény a pécsi adatok rövid ismertetése mellett Ullmann Imre későbbi, rendkívül sikeres bécsi életének részleteire is kitér emléket állítva egy kiemelkedő orvostörténeti személyiségnek Ausztria és Magyarország közös történelmi múltjából.

Ullmann Imre (németül Emeritus) 1861. február 23-án született Pécsen. Édesapja, Ullmann Mór a város egyik elismert háziorvosa volt. Az elemi iskola elvégzése után fiát a Ciszter Gimnáziumba iratta, ahol Imre volt a diákok irodalmi körének elnöke, amellett, hogy kitűnt latin, görög, német, magyar, földrajz és történelmi ismereteivel. Az érettségi után 1880-ban, a híres bécsi orvosegyetemre iratkozott be, bár már működött a budai orvosi „iskola” is. Végzés után egy, a legjobb hallgatóknak járó kétéves speciális helyet kapott a bécsi I. Sebészeti Klinikán. Mielőtt azonban elkezdte volna klinikai munkáját, Göttingenbe és Lipcsébe, majd Berlinbe ment az akkor kialakuló, a sebészet számára (is) rendkívül fontos bakteriológia tanulmányozására. Berlinben rövid ideig Koch mellett dolgozott, majd Pasteurt látogatta meg Párizsban.

A veszettség abban az időben súlyos, magas mortalitással járó járványt okozott Európában, és Pasteur éppen egy profilaktikus vakcinációt javasolt ennek kivédésére, melyet

Koch hevesen ellenzett. Ullmann önkéntesnek ajánlkozott a vakcináció kipróbálására, és az injekció beadása utáni panaszmentességével bizonyította a vakcina veszélytelenségét. Pasteur ezen hőies felajánlás hallatán könnyekbe tört ki (5), barátjává fogadta Ullmann, és később többször meghívta Párizsba a Pasteur Intézetbe, mint tiszteletbeli vendéget.

Ullmann 1886-ban tért vissza Bécsbe egy veszettség ellen beoltott nyúllal és hamarosan elkezdte a veszettség elleni oltást, melyért nagy ismertségre tett szert és az Osztrák-Magyar Monarchia kitüntetését is megkapta. Az első 122 oltott esetet 1887-ben publikálta (6).

1886–1889-ig egyetemi sebész asszisztensként dolgozott Bécsben. 1891-ben sikeresen habilitált. A bírálóbizottság elnökeként Theodor Billroth, Eduard Albert és Josef Weinlechner nevét olvashatjuk a ránkmaradt okmányon (4. ábra).

*Dem Herrn Professor Ullmann hat mich sehr
gütig und warm gebeten, meine
gütigste Privat-Docentur als
Herrn Ullmanns Assistenten
und in der Folgezeit mit
den ihm für die vorgeschlagenen Arbeiten
zugehörigen Befugnisse zu versehen.*

Wien am 12. October 1891.

Albert Billroth Weinlechner

062



4. ábra. Ullmann habilitációs bizottsági jegyzőkönyvének vége Billroth, Albert és Weinlechner aláírásával (Bécsi Egyetem archívuma)

A sebészeti tréning befejezése után a franciskánus nővérek által működtetett „Hartmannspital” sebész főorvosa lett és, bár elszakadt az egyetemtől, itt is tovább folytatta rendkívül széles körű tudományos munkáját. Transzplantációs kísérleteit homológ és heterológ béltranszplantációkkal kezdte, és ezért nyugodtan hívhatnánk a béltranszplantációk atyjának is. A kialakított sebészeti technika mellett az átültetett szervek szövettani elváltozásait is bemutatta 1901-ben egy orvoskongresszuson (7).

Érdeklődése hamarosan a veseátültetések felé fordult. Munkája megkezdéséig csak veseszövet, illetve veseszövet kivonat alkalmazásával próbálkoztak, teljes vesét senki nem tudott sikeresen átültetni. Többféle módszer kipróbálása után első működő autotranszplantátumánál egy kutyából kivett vesét a nyaki bőr alatt képzett tasakba helyezett, az ereket az a. carotishoz és a v. jugularishoz anasztomizáltatta, az uretert pedig kivarrt a bőrhez. Egy ilyen kutyát mutatott be előadásán 1902. március 7-én az orvostársaság rendezvényén Bécsben,

és a résztvevők meggyőződhattak a vese sikeres működéséről is, mert a vizelet a szemük előtt csepegett az ureterből (8). Az átültetett vese 5 napig működött. 14 hét múlva ugyanott egy sikeres xenotranszplantációt demonstrált, melynél egy kutya veséjét varrta be egy kecskébe (9). 1902-ben, közleménye szerint, egy uraemiás nő életét is megpróbálta megmenteni egy disznóvesének a bal könyökárokba történő bevarrásával, és a sikertelenséget a technikai nehézségeknek tulajdonította (10).

Ezen angolul megjelent közlemény német, részletesebb verziójában a transzplantációval kapcsolatos akkori ismeretanyagot foglalja össze (11). Sajnálatos módon, azonban saját széles körű kísérletei nagy részét rendszerezetten soha nem írta meg, és semmiféle prioritásra nem formált igényt a vesetranszplantációval kapcsolatban. Később azonban a Nobel-díjas Carrell egyértelműen elismerte Ullmann úttörő munkáját és elsődlegességét a sikeres auto-, homo- és heterotranszplantációk kivitelezésében (12, 13). Talán, ha Ullmann végig az egyetemen dolgozott volna, munkáját nagyobb szakmai elis-



5. ábra. Ullmann síremléke a bécsi temetőben

merés övezte volna életében. Így azonban zseniális kísérleteit majdnem teljesen elfelejtették, illetve úgy emlegették, mint technikailag érdekes, de klinikailag használhatatlan munkát (14). Élete végéig Bécsben maradt és mindvégig nagy tekintély övezte általános sebészi munkáját, műpártoló és műgyűjtő tevékenységét. Nemzetközileg is ismert, elsősorban miniatűrűkből álló gyűjteményét 1937. február 9-én bekövetkezett halálával elárverezték. Síremléke a bécsi központi temetőben található a város büszkeségeinek fenntartott szekcióban *Boltzmann és Billroth* sírja közelében (5. ábra). A munkája elismertetésére tett magyar megemlékezések (1-4, 15) is szerepet játszottak abban, hogy újra felfedezték külföldön is és sikeres első vesetranszplantációja bemutatásának 100. évfordulóján 2002-ben Bécsben ünnepélyes tudományos ülésen emlékeztek meg Ullmann Imréről, az Osztrák–Magyar Monarchia egyik kiemelkedő tehetségű szürke eminenciásáról, aki elévülhetetlen érdemeket szerzett a szervtranszplantációk sikeres kivitelezésében (16).

IRODALOM

1. Rajczy Á. Régiekről röviden. Magyarország 1986; 33:31.
2. Rajczy P. Pécsi Diák – bécsi utcanév. Új Dunántúli Napló 1991; 12: 04.10.
3. Rajczy P. Professzorok és diákok Nagy Lajos Király pécsi egyetemén. Baranya-megyei Történelmi Közlemények 1992-1993; 1-2:131-136.
4. Török B. Egy elfelejtett magyar tudós, Dr. Ullmann Imre (1861-1937). Orv Hetil 1974; 115:2069-2071.
5. Ullmann E. Zur Einführung der Pasteurimpfung vor 50 Jahren in Wien. Wien Klin Wochenschr 1937; 50:44.
6. Ullmann E. Ein Beitrag zur Frage über den Werth der Pasteur'schen Schutz-Impfungen am Menschen. Wien Med Blätter 1887; 10:1260-1261.
7. Ullmann E. Officielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 7. Juni 1901. Mikroskopische Präparate über Transplantation von verschiedenen Abschnitten des Verdauungstractes. Wien Klin Wochenschr 1901; 14:599.
8. Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. Wien Klin Wochenschr 1902; 15:281-282.
9. Ullmann E. Officielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. Wien Klin Wochenschr 1902; 15:707.
10. Ullmann E. Tissue and organ transplantation. Ann Surg 1914; 60:195-219.
11. Ullmann E. Über Gewebs- und Organtransplantationen. 1914; 48 pages (National Library of Medicine-History of Medicine Division, Washington DC)
12. Carell A. Doppelte Nephrektomie und Reimplantation einer Niere. Arch Klin Chirurg 1909; 88:379-411.
13. Carell A. Transplantation in mass of the kidneys. J Exp Med 1908; 10:98-141.
14. Schnitzler J. Professor Dr. Emerich Ullmann. Wien Med Wochenschr 1937; 87:251-252.
15. Nagy J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. Am J Nephrol 1999; 19:346-349.
16. Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861–1937). Wien Klin Wochenschr 2002; 114/4: 128-137.

Szerkesztői levél

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):204–206.

Néhány adat a diureticumok történetéhez

A legfontosabb diureticumokat 1920-tól 1965-ig 45 év alatt fedezték fel. 83 éve rendelkezünk diureticumokkal. A gyógyszeripar minden eddigi teljesítményét figyelembe véve, valószínűleg egyetlen olyan gyógyszercsoport sincs, mely annyi beteg életét oly sokkal hosszabbította volna meg, mint a diureticumok. Az utolsó 40 évben viszonylag kevés jelentős történet a diureticumok előállítására vonatkozólag, inkább a diureticumok szolgáltak eszközül a vesefunkciók megismerésében. A konzervativizmus (tévHITEK) és a véletlen pedig átszötte a diureticumok történetét. Az alábbiakban legyen szabad ezeket a gondolatokat néhány történelmi példán bemutatnom.

Az 1950-es évek végén, amikor már a chlorothiazidot és a spironolactont is felfedezték, és még használták a higanyos diureticumot is, első gyógyszerként még mindig tilos volt diureticumot adni tüdőoedemában. A beteget előbb „digitalizálni” kellett, hogy a szívét a „diureticum adására felerősítsük”! A hosszan tartó tévHITEK korának nagy orvosa, *Volhard* alapozta meg, aki egy higanyos diuresis után meghalt szívbeteg boncolása alkalmával a pattanásig feszülő ductus thoracicus alapján a diureticumok *extrarenalis* támadáspontját postulálta. Vagyis azt, hogy a vízhatók az extracelluláris térből mobilizálják a vizet, és így a szívet megterhelő folyadékmenyiség szaporodik fel az érpályában a szívbetegekben. Magunk, több mint 45 évvel ezelőtt szívelégtelenségben szenvedő betegeinkben végzett vizsgálataink során azt találtuk, hogy a Novurit-diuresisben a vénás nyomás drámaian esik. Ennek alapján azokhoz csatlakoztunk, akik azt állították, hogy a diureticumok tüdőoedemában hasznosak lehetnek. Bár munkánkat szerény eszközökkel végeztük, eredményeinket 1958-ban a *British Heart Journal* leköszölte (1).

A „higanyos diureticumot” már *Paracelsus* is használta az 1500-as években kalomel (mercurochlorid) formájában, ami nem volt túl toxicus, legalábbis a szublimát rokonvegyülettel összehasonlításban. A híres londoni kórház, „Guy’s Hospital pill”-jének is alkotórésze volt a kalomel, mely ezen kívül digitalist és squillt tartalmazott. A higanyos diureticum tulaj-

donképpen felfedezése előtt 34 évvel 1886-ban *Jendrassik Ernő* is beszámolt a kalomel használatáról „Das Calomel als Diureticum” c. cikkében (2). A zseniális magyar belgyógyász egy másik cikkének címe „Weitere Untersuchungen über Quecksilberdiurese” (3), ami bizonyítja, hogy a „higanyos diuresis” kifejezést ő vezette be a szakirodalomba a „felfedezés” előtt. Mivel a kalomelt a syphilis terápiájában használták, az *Erlich* által 1910-ben felfedezett salvarsan sikere egy még kevésbé toxicus Hg-vegyület előállítására késztetett. Így jött létre 1917-ben a Novasurol. *Wenkebach* világhírű kardiológus bécsi klinikáján 1919-ben egy congenitalis syphilisben szenvedő fiatal nőbetegnek Novasurolt adtak. A beteg ellátásában részt vevő (azóta is ismeretlen nevű) nővér hívta fel az ugyancsak jelen lévő *Vogl* orvostanhallgató figyelmét, hogy a betegnek több lett a diuresise. Az orvostanhallgató ezt jelentette fölötteseinek, és a következő évben, 1920-ban Saxl és Heilig leírták a higanyvegyület diureticus hatását. Ettől számítják a diureticumok felfedezését (4). *Vogl*, az orvostanhallgató kivándorolt Amerikába, és 30 év múlva 1950-ben az *American Heart Journal*-ben megírta a tényleges történetet (5). Hazánkban *Fodor Imre* (mellesleg első főnököm a János Kórházban) már 1923-ban írt a Novasurollal szívelégtelenségben szenvedő betegeiben szerzett diureticus tapasztalatairól (6). 1924-ben előállították a mersalyl nevű, kevésbé toxicus, igen hatásos higanyos diureticumot, melyet theophyllinnel kötésben Salyrigan fantázianéven hoztak forgalomba. Ezután a higanyos diureticumok hosszú sorát állították elő, melyeket még több mint 40 éven át használtak. Magyar higanyos diureticumot *Issekutz* és *Végh* állítottak elő 1928-ban Novurit néven, ami kiváló gyógyszernek bizonyult (7, 8). Tragikus fejlemény volt azonban, hogy a betegek egy részében (talán megbetegedésük bizonyos fázisában) Novurit-rezisztencia fejlődött ki, mintahogy ez történt a gyógyszer egyik kipróbálójának (és – később – használójának) *Fodor Imrének* esetében is (9). A mi vizsgálataink szerint, amit *Fodor Imrével* együtt terveztünk és rajta kivitelezünk, a diureticumrezisztencia bizonyos beavatkozásokkal átmenetileg kiküszöbölhető volt (9-11), de a diureticum ismételt fellépő hatástalansága a beteg halálához vezetett. (*Fodor Imre* a tapasztalatoknak megírt változatát még életének utolsó napjaiban olvasta, de Ő maga a beküldött és soronkívül megjelent cikket már nem látta, az már csak temetési nekrológjában említhetett.) A következő évtizedekben a jobbnál jobb diureticumok sorát állították elő,

de ezzel a diureticumrezisztencia problémáját nem küszöbölték ki, sőt az egyre bonyolultabbá vált. A külföldi szerzők közül *Ritz* igen jól ragadja meg a probléma lényegét 1994-ben és 1997-ben írt munkáiban (12-14). E sorok szerzője is a rezisztencia kérdésének szentelte klinikai-kutatói működésének jelentős részét. A diureticumrezisztencia leküzdése az Egészségügyi Tudományos Tanács által támogatott hivatalos állami kutatási témája volt 40 éven át. Annál meglepőbb, hogy a diureticumok kombinációjának javallata éppen hazánkban, még hány évtizeden át nem volt általánosan elfogadott. (Új reményekre jogosító egyértelmű döntő változás következett be a Magyar Hypertonia Társaság 2002. október 4-i diureticumokra vonatkozó Konszenzus Konferenciáján.)

Az 1960-as években a diureticumok támadáspontjának meghatározására általunk leírt humán farmakológiai módszerrel (15) több diureticum együttes alkalmazása esetén a hatásfokozódás (potencírozás) is vizsgálható volt. Az egészséges önkénteseken végzett vizsgálataink eredményei a kacsdiureticumok és thiazidvegyületek kombinációjának létjogosultságát egyértelműen alátámasztották (16-18). Mások az oedemás betegeken, illetve veseelégtelenségben valódi farmakológiai szinergizmus létrejöttét igazolták, és terápiásan felhasználták azt (12-14). Amerikai szerzők a kacsdiureticumok és egy különleges thiazidvegyület (metolazon) kombinációjának használatát különösen előnyösnek tartják veseelégtelenségben (19). Végül is a gyakorlatban a thiazid és a furosemid kombinációja jól bevált a nephrologiában a veseelégtelenséggel társult oedema és hypertonia kezelésében, a cardiologiában a súlyos cardialis oedema leküzdésében és a hepatologiában a májcirrhosisal járó refrakter ascites terápiájában.

A *Lancet* 1967 augusztus 26-i számában írtuk le az akkor még újnak számító szabadvízclearance-technika használatával egészséges fiatal önkénteseken nyert eredmények alapján levonható következtetésünket, mely szerint „a thiazid és a furosemid nátriumreabsorptiót bénító hatása a distalis nephronban összegeződik, ami hasznos lehet a refrakter oedema kezelésében” (20). Ezt az ekkor még inkább „jóslatot” mint felfogást, időről időre, azóta is „újrafelfedezik. A diureticumkombináció használata azonban – mint láttuk – nem került „automatikusan” elfogadásra a tudományos eredmények közzététele után. Az élettani, illetve humán farmakológiai kutatásnak bármennyire tudományosak is az eredményei, mégsem „kemény végpontok”, mint az „evidence based medicine” statisztikai alapra épülő megkerülhetetlen következtetései. Ezek a tényezők is közrejátszhattak a keletkező tévHITEK igen lassú megszűnésében (41), amelynek köszönhető talán, hogy hazánkban a diureticumok kombinációja még nem volt általános gyakorlat, amikor a világ más részein már kiterjedten használták.

Valószínűleg az orvostudományok más ágainak történetében sem ritkaság a szakmai konzervativizmus és a tévHITEK. A diuretologiában az ilyen „közrejátszó tényezőket”, melyek akadályozták a betegek ellátását és a diureticumrezisztencia leküzdését, akár a „véletlen” kategóriájába is sorolhatnánk. A véletlen a diuretologia történetében amúgy sokszor szerepel, és nem egyszer – éppen fordított irányban – elképesztő mértékben gyorsította a tudományág fejlődését.

Az alábbiakban néhány példát sorolunk fel erre a diureticumok történetéből.

A *karboanhidrázgátló* diureticumokat a múlt század 30-as éveiben fedezték fel véletlenül, az antibakteriális célból alkalmazott *szulfonamid* bicarbonaturiát (acidosist) okozó és vizeletmennyiséget növelő hatása alapján (21). Céltudatosan, először, azonban csak 1949-ben adták *Schwartz és mtsai* a szívelégtelenségben szenvedő betegeknek a szulfonamidokat (22). Ezután viszont szervezett kutatással állították elő a molaris alapon 100-szor erősebb karboanhidrázgátló tulajdonságú szulfonamid diureticumot, az acetazolamidot (*Diamox*, *Fonurit*) (23). Az acetazolamid (karboanhidrázgátló diureticum) felfedezése nagy lépés volt a diureticumok történetében. Ezek után még erősebb (karboanhidrázgátló) diureticumokat akartak előállítani, a korábban csak egy szulfonamid csoport megkettőzése alapján. Nem sikerült ugyan erősebb karboanhidrázgátló vegyületet előállítani, de *Novello és Sprague* kutatása eredményeképpen ehelyett megszületett a *chlorothiazid* és a diureticumok ezen csoportjára jellemző, ún. „thiazid-diuresis” (24). Az *ethacrynsavat* „az amerikai kacsdiureticumot”, 1965-ben fedezte fel *Beyer munkatársai*val (25). Eredetileg – a higany ismert szulfhidrilcsoportokkal való affinitása alapján – egy nem toxicus vegyületet kívántak előállítani a toxicus higanyos diureticum helyett, higany nélkül. Végül is kiderült, hogy a SH-affinitás sem sine qua non a diureticus hatáshoz, de megszületett a vegyület, mely nem volt sem higany, sem szulfonamid, hanem a Henle-kacs vastag fel szálló szárában a Na-K-2Cl kotranszportra ható kacsdiureticum az *ethacrynsav*. Az európai kacsdiureticumot, a furosemidet *Muschawek és Hajdu* fedezték fel 1964-ben, igazán „véletlenül” (26). Ennek a diureticumnak az esetében ugyanis magának a kiválasztásnak a „munkamódszere” volt a véletlen. Mint annak idején *Domagk* az IG Farbenindustrie-ban a szulfonamidokat a rendelkezésre álló festékvegyületek végigvizsgálásából szűrte ki, úgy válogatták ki a rendelkezésre álló szulfonamidokból a Hoechst gyárban a minden idők leghatásosabb és legjobb diureticumát, a *Lasixot* (25). A progeszteron esetében is a szexuálissteroid hatás vizsgálata közben bukkantak „mellesleg” a só- és vízyangcsere hatására. A progeszteronnak ezen, az aldosteron hatását szupprimáló natriureticus és diureticus befolyásának véletlen felfedezése alapján indítottak további kutatásokat, melyek a szteroidális laktonok (a spironolactonok) felfedezését eredményezték *Kagawa és Cella* által 1957-ben (27).

E sorok szerzője belgyógyász szakorvoságának megszerzése (1958) után egy olyan belgyógyászati osztályon dolgozott a János Kórházban (1958–1980), mely saját kebelében izotóplabort működtetett. Az izotóptanfolyam elvégzése és vizsga letétele után (1966) a diureticumokkal való foglalkozás közben felmerült, vajon mi lehet az intravénásan adott furosemidnek a hatása az izotóprenogramra. Az észlelt változások valóban drámaiak voltak, és lázba hozták a vizsgálócsapatot. Kiderült, hogy a diureticumok diagnosztikus célra is felhasználhatók, sőt a furosemiddel egy új vizsgálómódszer fejleszthető ki, melyről a megszületésének pillanatában is tudtam, hogy frappáns mivoltánál fogva általános elterjedésre számíthat. Így született a „furosemid-renographia” (28-32) melyet 1967-ben írtunk le a *Lancet*ben (28), sok évvel az angliai és amerikai újrafelfedezése előtt. *Blaufox* a renalis nukleáris medicina „atyja” kézikönyvében van egy táblázat a „mértékletes” felfedezésekről, ebben hivatkozik az általunk leírt

„furosemid-renographiára” (33). Felfedezésünk óta sokat fejlődött a nukleáris orvostudomány, de a diureticus renographia funkcionális dinamikus jellegénél fogva megmaradt a húgyúti obstrukciók legjobb vizsgálómódszerének (31).

A diureticumok ma a veseélettani kutatások egyik legfontosabb eszköze (34). A diureticumrezisztencia leküzdésére alkalmazott diureticumkombinációk kidolgozása is az egzakt természettudományi kutatások alapján nyugszik (35-45). A diureticumok értékelésébe is bevonult az „evidence based medicine”. A VI-VII JNC szerint az essentialis hypertonia kezelésében (egyik) elsőként választandó gyógyszer a diureticum, mely e világszerte elterjedt népbetegség tömegeiben – a költség-haszon vonzatánál fogva – a legalkalmasabb a leküzdésre és a cardiovascularis, cerebialis és renalis szövődmények megelőzésére.

Dr. Radó János
főszerkesztő

IRODALOM

- Radó JP, Gonda E, Kovács E. The role of venous constriction in circulatory disorders. *Brit Heart J* 1958;20:389-395.
- Jendrassik E. Das Calomel als Diureticum. *Deutsches arch. F. Klin. Med.* 38:499-524, 1886.
- Jendrassik E. Weitere Untersuchungen Über Quecksilberdiurese. *Deutsches Arch. F. Klin. Med.* 47:226-288, 1891
- Saxl P, Heilig R. Über die diuretische Wirkung von Novasurol. *Wien Klin Wschr* 1920; 33:943-944.
- Vogl A: The discovery of the organic mercurial diuretics. *Amer. Heart J.* 39:881-883, 1950.
- Fodor I. Über das Indikationsgebiet des Novasurols als Diureticum. *Medizinische Klinik*, 20 sz. 1923.
- Issekutz B és Végh 1928. Cit. Issekutz B (8)
- Issekutz B. *Gyógyszerek és Gyógyítás. Művelődés Könyvesbolt, Budapest, 1948.*
- Fodor I, Blumenfeld Gy, Radó J. A novurit-refractaer cardialis oedema ACTH kezelése és annak elméleti alapjai. *Orv Hetil* 1956; 107:349.
- Radó JP, Blumenfeld Gy. ACTH treatment for novurit resistant cardiac edema. *Acta Med Scand* 1958; 160:15.
- Radó JP, Blumenfeld Gy, Hammer S. The effect of prednisone and 6-methyl-prednisolone on mercurial diuresis in patients with refractory cardiac edema. *Am J M Sci* 1959; 238:543.
- Ritz E, Fliser D, Nowicki M, Stein G. Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; (Suppl 3):40-43.
- Ritz E, Strzelczyk P. The alcoholic patient with an acute nephrotic syndrome and resistance to diuretics. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2455-2458.
- Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46:482-488.
- Radó JP, Borbély L, Takó J, Bános Cs. Effects of furosemide during antidiuresis and antinatriuresis induced by angiotensin. *Med Pharmacol Exp* 1967; 17:373-377.
- Radó JP, Borbély L, Szende L, Takó J. Changes in distal sodium reabsorption during angiotensin infusion in response to furosemide. *Pharmacology* 1968; 1:369-374.
- Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L. Further studies on the site of action of clopamide and furosemide. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1969; 9:99-103.
- Radó J, Szende L, Takó J, Borbély L. Studies on the site of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1970; 10:375-381.
- Brater DC, Pressley RH, Anderson SA: Mechanisms of the synergistic combination of metolazone and bumetanide. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233:70-74.
- Radó JP, et al. Actions of frusemide and a thiazide. *Lancet* 1967; 2:465.
- Strauss MB, Southworth H. Urinary changes due to sulfanilamide. *Bull J H Hosp* 1938; 63:41-45.
- Schwartz WB. The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in CHF. *N Engl J M* 1949; 240:173-177.
- Maren TH, Mayer E, Wadsworth BC. Carbonic anhydrase inhibition I. The pharmacology of Diamox. *Bull J H Hosp* 1954; 95:199-243.
- Novello FC, Sprague JM. Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. *J Am Chem Soc* 1957; 79:2028-2029.
- Beyer KH, et al. Renotropic characteristics of ethacrynic acid: a phenoxy-acetic saluretic-diuretic agent. *J Pharm Exper Therap* 1965; 147:1-22.
- Muschaweck R, Hajdu P. Die salidiuretische Wirksamkeit der chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranylsäure. *Arzneimittelforschung* 1964; 14:44-47.
- Cella JA, Kagawa: Steroidal lactones. *J Am Chem Soc* 1957; 79:4808.
- Radó JP, Bános Cs, Takó. Frusemide renography. *Lancet* 1967; 2:1419.
- Radó JP, Banos C, Tako J. Radioisotope renography during furosemide (lasix) diuresis. *Nucl Med (Stuttg)*. 1968 7(3): 212-21.
- Radó JP, Banos C, Tako J, Szende L. Renographic studies during furosemide diuresis in partial ureteral obstruction. *Radiol Clin Biol* 1969; 38(2):132-46.
- Radó J. A furosemid vesescintigraphia helye a húgyúti obstrukciók kivizsgálási algoritmusában. *Magyar Radiológia* 2001; 75: 154-161.
- Radó J. A „furosemid renographia” felfedezése és jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6:16-24.
- Blaufox MD. Evaluation of renal function and disease with radionuclides: The upper urinary tract. Basel, London, New York. Karger. 1989. pp. 8.
- Greger R. New insights into the molecular mechanisms of the action of diuretics. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:536-540.
- Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L. A clopamid (Brinaldix) és furosemid (Lasix) támadáspontjának vizsgálata angiotensin infúzióval létrehozott antidiuresisben. *Orv Hetil* 1969; 110:1307-1310.
- Radó J. Diureticumok. *Gyógyszereink* 1980; 30:49-65.
- Radó J. A diureticus terápiáról. *Gyógyszerpiac* 1997; 5:12-16.
- Radó J. Diureticumok vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 1:118-126.
- Radó J. Diureticumok antihypertensív hatásmechanizmusa. *Hypertonia-Nephrologia* 1998; 2:3-7.
- Radó J. A diureticus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hypocrites* 200; 4:14-17.
- Radó J. Tévhitek (csapdák) a diureticus kezelésben. *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6:86-96.
- Radó J. Diureticus kezelés. *LAM* 2003; 13:120-125.
- Brater CD. Drug-induced electrolyte disorders and use of diuretics. In: Kokko P, Tannen RL (eds). *Fluids and electrolytes*. Third Ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 1996. pp. 693-728.
- Brater CG. Diuretic therapy. *New Engl J M* 1998; 339:387-395.
- Wilcox ChS. Diuretics. In: Brenner & Rectors: *The Kidney*, Ed: Brenner BM. Fifth Edition, Saunders Co., Philadelphia, 1996. pp. 2299-2330.

Vesebiopsiás kérőlap

Név:
Vizsgálatot kérő osztály:

Szül. dátum:
Foglalkozás:

Anamnézis:

Nephrotoxicus szerrel történt expositio:

analgeticum:	NSAID:
arany:	szerves oldószer:
ólom:	egyéb:

Előző betegségek:

cirrhosis hepatis:	gyulladások:
hypertonia (mióta:)	tumorok:
cukorbetegség (mióta:)	egyéb:

Rizikófaktorok:

dohányzás:	alkohol:
bő fehérjefogyasztás:	túlzott zsír- és szénhidrátfogyasztás:

Családi anamnézis:

hypertonia:	diabetes mellitus:
hyperlipidaemia:	Alport-syndroma:
kövértség:	egyéb vesebetegség:

Fizikális vizsgálat (csak a normálistól való eltérések!):

RR:	pulzus:	ts:	tm:	BMI:
-----	---------	-----	-----	------

Szemfenékvizsgálat:

Laborleletek:

We:	mm/óra		
CN:	mmol/l		
creat.:	μmol/l		
se-összfehérje:	g/l	Htc:	vér
se-albumin:	g/l	Hgb:	pH:
koleszterin:	mmol/l	Fvs:	BE:
triglicerid:	mmol/l	TCT:	HCO ₃ :
HDL:	mmol/l		
vércukor:	mmol/l		
húgysav:	mmol/l		
CRP:	mg/l		
ASO:	C3:	C4:	
IgG:	IgA:	IgM:	
ANF:	anti ds-DNA:	anti-SM:	ANCA:
cryoglobulin:	haptoglobin:	anti - GBM	
	HCV:	HBV:	

Vizelet:

fajsúly: fehérje: Donne: cukor: üledék:
Biuret: g/l vagy g/nap (megfelelő aláhúzendó)

Bakteriológia:**Funkcionális vizsgálatok:**

kreatininclearance: ml/min/1,73m²
Cockroft-szerint: ml/min/1,73m²
izotóp-clearance: ml/min/1,73m²

Hígítási próba:**Koncentrálási próba:**

I.
II.
III.
IV.

Képalkotó eljárások:

UH:
Doppler-UH:
egyéb:

Gyógyszerek:**Epikrízis:****Klinikai diagnózis:**

nephrosis szindróma (nem kezelt, szteroidszenzitív, szteroiddependens, steroidrezisztens)
heveny veseelégtelenség
gyors progressziójú glomerulonephritis
akut interstitialis nephritis
akut tubularis necrosis
tünetsezény haematuria és/vagy proteinuria
izolált haematuria vagy izolált proteinuria
chronicus nephritis szindróma
egyéb:.....

Pécs,

P.H.

.....
aláírás

Kongresszusi beszámolók

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):209–228.

Beszámoló a Magyar Nephrológiai Társaság 2003. évi Nagygyűléséről

Társaságunk huszadik, jubileumi Nagygyűlését 2003. november 6–8 között Siófokon, az Ezüstpart Hotelben tartotta. Abban, hogy ismét erre a helyre esett a választás szerepet játszott a tavalyi kongresszus sikere. A tavaly gyűjtött tapasztalatokat a szervezők igyekeztek az idei kongresszus megtervezésében kamatoztatni. A késői, novemberi időpontot – tavalyi évhez hasonlóan – az egyre dúsabb kongresszusi kínálat indokolta – a hazai és nemzetközi kongresszusi naptárakkal kellett egyeztetni. Változást jelentett, hogy az elmúlt évvel ellentétben, nem voltak párhuzamos szekciók, így minden tudományos blokk számíthatott az összes érdeklődő figyelmére. A nagyszámú bejelentett előadás miatt a korábbi évnél nagyobb volt a poszterek száma. Ez elsősorban a poszter-megbeszélések üléselnökeinek jelentett feladatot és kihívást, abban az értelemben, hogy az egyes szekciókat vonzóvá és a résztvevők számára emlékeztetővé tették.

Néhány adat: nyolcvanhét előadás és negyvenhat poszter-előadás hangzott el, a regisztrált résztvevők száma 473 volt. Külön öröm, hogy a korábbi évek gyakorlatához hasonlóan számos (228) nővér, illetve szakdolgozó vett részt a rendezvényen, és közülük sokan már kongresszus első napjától csatlakoztak hozzánk.

A tudományos programról:

Idén a tavalyinál nagyobb hangsúlyt kaptak a továbbképző jellegű előadások. Nem utolsósorban Kiss István főorvos úr fáradhatatlan szervezőmunkájának köszönhetően a Társaság által meghívott Locatelli és Kretzler professzorok kívül az egyes főtémákhoz kapcsolódóan is neves külföldi előadók, Palmer, Stenvinkel, Rossert, Mann és Kaufman professzorok színesítették a programot.

Ha figyelembe vesszük, hogy az előadásoknak mintegy a fele – a gazdag szimpóziumkínálat mellett még így is – eredeti előadás, illetve referátum volt, akkor büszkékké lehetünk nephrológiai kutatóműhelyeink és a klinikai munkacsoportok aktivitására és teljesítményére.

A kongresszus időbeosztása a hagyományokat követte.

Az ünnepélyes megnyitón a Társaságunk és a Kongresszus elnöke, Turi Sándor professzor úr köszöntötte a hallgatóságot. Az ünnepélyes megnyitó után a Társaság díjainak átadásával, illetve az ünnepi előadásokkal indult a program.

A Társaság *Korányi-díját* – a Társaság kebelében és a nephrologia érdekében kifejtett sok éves fáradhatatlan igyekezetének elismeréseként – Turi Sándor professzor úr kapta.

A „*Magyar Nephrológiai Társaság Tiszteletbeli Tagja*” címet a magyar nephrologia érdekében végzett munkájának elismeréseként Francesco Locatelli professzor, az EDTA elnöke kapta.

A nemzetközi lapban publikált legjobb hazai közlemény díjának odaítélésekor a tudományos bizottság bajban volt: a beadott pályamunkák mind igen magas színvonalat képviseltek. Ezért kompromisszumos megoldás született, és a díjakat megosztottuk: az experimentális kutatás kategóriájában Müller Veronika, Masszi András és Vajda Zoltán kapott díjat. A klinikai kutatás kategóriában az elismerést Pál Dénes és Tislér András kapta. A díjazott munkák:

Alap kutatás:

Masszi A, Di Ciano C, Sirokmany G, Arthur WT, Rotstein OD, Wang J, McCulloch CA, Rosivall L, Mucsi I, Kapus A. Central role for Rho in TGF-beta1-induced alpha-smooth muscle actin expression during epithelial-mesenchymal transition. Am J Physiol Renal Physiol 2003; 284:F911-24.

Muller V, Losonczy G, Heemann U, Vannay A, Fekete A, Reusz G, Tulassay T, Szabo AJ. Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: possible role of endothelin. Kidney Int 2002;62:1364-71.

Vajda Z, Pedersen M, Fuchtbauer EM, Wertz K, Stodkilde-Jorgensen H, Sulyok E, Doczi T, Neely JD, Agre P, Frokiaer J, Nielsen S. Delayed onset of brain edema and mislocalization of aquaporin-4 in dystrophin-null transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:13131-6

Klinikai kutatás:

Pall D, Katona E, Fulesdi B, Zrinyi M, Zatik J, Bereczki D, Polgar P, Kakuk G. Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. J Hypertens 2003; 21:41-7.

Tislér A, Pierratos A, Honey JD, Bull SB, Rosivall L, Logan AG. High urinary excretion of uric acid combined with high excretion of calcium links kidney stone disease to familial hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:253-9.

A tudományos bizottság idén egy új kategóriában is kifejezte elismerését: *a legjobb hazai továbbképző nephrológiai közlemény díját Radó János professzor úr* vehette át Radó J. Tévhitiek (csapdák) a diureticus kezelésben. *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6:86-96 című közleményéért.

Az MNT kutatásfejlesztési pályázatán Rosivall László és Ábrahám György nyertek támogatást.

A Magyar Vese Alapítvány – a hagyománynak megfelelően – a Nagygyűlés keretében adta át a Taraba- és Hársing-díjakat. A *Taraba-díjat* ez évben *Szabó Attila*, a *Hársing-díjat* pedig *Vásárhelyi Barna* kapta meg.

Rövid technikai szünetet követően megkezdődött a „hét-köznapi munka”. Mivel a kongresszus részletes programja újságunk révén eljutott az olvasókhoz, ezért itt csak szubjektíven, néhány érdekességet emelnék ki.

Nagyon tanulságos volt a dialízisszekció, ezen belül pedig *Mucsi és munkacsoportjának* munkái, akik a betegek életminőségével kapcsolatos felméréseikről számoltak be. Több szimpózium is foglalkozott közvetlenül vagy közvetve a cardiovascularis rizikó kérdésével. A hypertonia, diabetes, az angiotenzinrendszer és a vesekárosodás, illetve annak megelőzésében szerepet játszó mechanizmusokat kimerítő részletességgel ismerhettük meg.

A vesepótló kezelések helyzetét Magyarországon a hagyományoknak megfelelően *Járay professzor* a kongresszus elején ismertette. Külön szimpózium foglalkozott a gondozás és várólistára kerülés kérdéseivel. Ezen belül igen figyelemre méltó volt *Kaló Zoltán* előadása, aki a transzplantációs regiszterekből levonható tanulságokat helyezte izgalmasan új megvilágításba.

Érdekes és tanulságos volt az erythropoietin-kezeléssel kapcsolatos szimpóziumokat meghallgatni. A célhemoglobinszint eléréséhez vezető optimális kezelés meghatározását számos objektív és szubjektív szempont befolyásolja. A gyógyítás szabadsága és a szakmai irányelvekben lefektetett szabályok közötti szűk mezsgyén való eligazodást segíthette az előadások figyelmes, kritikus és önkritikus meghallgatása.

A korábbi gyakorlatnak megfelelően külön szekcióba kerültek az alapkutatókkal és experimentális nephrológiával

foglalkozó munkák. Talán az experimentális kutatók józanságára, céltudatosságára és szakmai kíváncsiságára számított a program összeállítója, amikor a szekciók kezdésének időpontját szombat reggel fél nyolcra tette. Mindezen jótulajdonságok ellenére előfordultak késések mind a hallgatóság, mind az előadók részéről... Bár fennállt annak a veszélye, hogy az igen magas szintű kutatást végző és épp ezért erősen specializált munkacsoportok önmaguknak adják elő eredményeiket, a kiváló előadók, az igen értékes munkák és a felkészült szekcióelnökök csapatmunkájának köszönhetően a szekció is kiérdemelte a közönség figyelmét. A hazai, illetve külföldi kooperációban készült munkák nagy része, nemzetközi is elismerést érdemlő kiemelkedő színvonalat mutattak.

Természetesen minden válogatás szubjektív, a fent kiemelték mellett számos igen érdekes, értékes előadást hallottunk. A korábbi évek gyakorlatának megfelelően az egyes előadás összefoglalókat a kongresszus megnyitásakor már kézbe kaptuk, így azok a későbbiekben is hozzáférhetők, idézhetők.

Az első nap nyitófogadással, a második munkanap a bankettal zárult. Mindkét esemény alkalmat adott arra, hogy a nap során felhalmozott feszültséget levezessük, ehhez hozzájárult a kongresszusiroda szervezőkészsége, a kiváló zenekarok, a szálloda konyhája, de nem utolsósorban a tagság elkötelezett igyekezete, hogy az eseménnyel a Társaság nagy, közös életményanyagát gazdagítsa. Az egyes fogásokhoz kiválasztott italok – feltehetően a megelőző nagy szellemi igénybevétel és a hosszas éhezés miatt – jótékony hatásukat hamar kifejthették. A zenekarok igazi talpalávalót húztak, a nephrologus társadalom pedig, gondolva a cardiovascularis rizikófaktorokra, hajnalig a sportnak, testmozgásnak és az egészséges életmódnak szentelte magát.

E beszámoló zárásaként szeretnénk megköszönni mindazoknak a munkáját, akik a kongresszus szervezésében és kivitelezésében segítséget nyújtottak. Külön köszönet jár a kongresszusszervező *Szalma Mártának és professzionális csapatának*, akik mindig rendelkezésre álltak, és sok, első pillanatban talán extravagánsnak tűnő elképzelés sikeres megvalósításában segédkeztek.

Dr. Reusz György

Beszámoló Magyar Transzplantációs Társaság V. kongresszusáról

Ez az első alkalom a Magyar Transzplantációs Társaság (MTT) életében, hogy az éves konferencián elhangzott prezentációk összefoglalása folyóiratban is hozzáférhetővé válik. Köszönet illeti ezért a „Hypertonia és Nephrologia” szerkesztőit. A tudományos tanácskozást az MTT november 27-29. között tartotta Visegrádon több mint 150 résztvevővel. A konferencián hazai szerzőktől 49 prezentáció hangzott el, 43 előadás és hat poszter formájában. A kongresszus elnöke, *Járay Jenő professzor* három előadónak adta át az Ullmann Imre-díjat. *Dr. Szederkényi Edit* (Szeged, Sebészeti Klinika) a vese-transzplantált betegek közötti diabetes mellitus előfordulásáról beszélt. *Dr. Máthé Zoltán* (Budapest, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest) a pancreas szigetsejt-transzplantáció új távlatait ismertette, míg *dr. Kabai Krisztina* (Hungarotransplant Kht, Budapest) a szervdonáció és hozzátartozói tiltakozás gyakoriságáról, okairól és megelőzésének lehetőségeiről beszélt. Az előadók örömmel vették át a díjjal járó 50 000 Ft-ot.

A „state of art” előadást *Prof. Walter Klepetko* tartotta, aki a magyar betegek tüdőátültetését végző bécsi team vezetője. Részletes áttekintést adott a tüdőátültetés helyzetéről. Magyar betegek tüdőátültetésére a Bécsi Egyetemi Klinika Mellkassebészeti Osztályán 1996 óta van lehetőség. Eddig 27 magyar beteg esetében végeztek tüdőátültetést. A betegek itthoni gondozása az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézetben és a Debreceni Egyetem Tüdőgyógyászati Klinikáján történik. A témakörből 8 hazai előadás hangzott el.

A marginális szervek felhasználásáról szóló kerekasztalt *Perner Ferenc professzor* koordinálta. A résztvevők beszámoltak a hazai átültetést végző központok ilyen irányú tapasztalatairól. A marginális donor kérdés vizsgálata több előadás témája volt.

Nagyon örömdetes volt hallgatni a kutatói fórumon elhangzó érdekes előadásokat. Az előadók többsége külföldi együttműködés keretében elkezdett, majd itthon folytatott kutatási eredményekről számolt be. *Dr. Lendvai Ildikó* (Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Önkormányzat Kórháza, Miskolc) előadásában a sikeres donációk számát befolyásoló tényezők változását elemezte két periódus összehasonlításával, intenzív osztály szemszögével nézve. Ugyanez a munkacsoport érdekes előadás tartott a donorgondozás során fellépő „vegetatív vihar” kezelésének speciális nehézségeiről. *Dr. Forró Melinda* és munkatársai (Fresenius Medical Care Dialízis Központok) arra kerestek választ, hogy mi az oka annak, hogy míg a művesekezelések száma jelentős emelkedést mutat, a várólista hossza lényegében nem változik. A Hungarotransplant megalakulása megteremtette a donáció gondjainak tudományos igényű megközelítését és tárgyalását. A baktérium, vírusfertőzések komoly veszélyt jelentenek a transzplantáltakra. Speciális oltási terv elkészítése és végrehajtása szervátültetésre váró gyermekek körében már általános. Javasolt ennek kiterjesztése a felnőtt betegek számára is. Ennek fontosságát emelte ki *dr. Jelenik Zsuzsa* (Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, Budapest) előadásában.

Dr. Kriván Gergely (Szent László Kórház, Budapest) az összejtájtúttetés gyermekkori nem malignus betegségekből címmel tartott nagy érdeklődéssel kísért előadást. *Dr. Telkes Gábor* (Simmelweis Egyetem, Transzplantációs Klinika) azt találta, hogy a *Helicobacter pylori* előfordulása uraemiás betegekben nem különbözik a normál populációtól, ugyanakkor a transzplantáció után extrém magas, csaknem 40%-os a spon-tán eradikációs ráta.

Feszt Tímea és munkatársai (Simmelweis Egyetem, Transzplantációs Klinika) lebilincselő video-showban gyermekrajzokat és megnyilatkozásokat mutattak be dialízisről, transzplantációról a beteg gyermekek szemszögéből. A konferenciát gazdagította a fényképkiallítás, mely a transzplantációról, az előtte és utána zajló eseményekről, sportéletről szólt.

A konferencia első napja a társaság közgyűlésével fejeződött be, melyen megválasztották az új, 16 tagú vezetőséget. A Magyar Transzplantációs Társaság 2003-2005 közötti időszakra megválasztott új vezetősége:

- Elnök: *Dr. Szőnyi László*
(I. sz. Gyermekklinika, Budapest)
- Főtitkár: *Dr. Fehérvári Imre*
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
- Tagok: *Prof. dr. Alföldy Ferenc*
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
Dr. Asztalos László
(Sebészeti Klinika, Debrecen),
Dr. Görög Dénes
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest),
Prof. dr. Járay Jenő
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
Dr. Kalmár Nagy Károly
(Sebészeti Klinika, Pécs)
Dr. Karlóczy Kristóf
(Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet)
Dr. Kóbori László
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
Dr. Lang György
(Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet)
Dr. Langer Róbert
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
Dr. Perner Ferenc
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
Dr. Rajczy Katalin
(Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest)
Dr. Remport Ádám
(Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)
Dr. Szederkényi Edit
(Sebészeti Klinika, Szeged)
Dr. Szenohradzky Pál
(Sebészeti Klinika, Szeged).

Budapest, 2003. január 3.

Dr. Szőnyi László
az MTT elnöke

1.

A sikeres donációk számát befolyásoló tényezők retrospektív vizsgálata osztályunkon

Lendvai Andrea, Ökrös Ilona
B-A-Z Megyei Önkormányzat Kórháza Miskolc

2003. első hat hónapjában jelentősen csökkent osztályunkon a sikeres szervdonációk száma.

A regresszió lehetséges okait keresve összehasonlítottuk az elmúlt és az idei év első félévének betegadatait. A vizsgálatba azokat a betegeket vontuk be, akiknél agyhalálnak megfelelő állapotot észleltünk. A további adatokat táblázatban foglaltuk össze.

	2002	2003
Osztályra felvett betegek:	126	128
Betegszám:	20	10
Átlagos életkor:	50	56
Donációra alkalmatlan:	65% (13)	60% (6)
Potenciális donor:	5% (7)	30% (4)
Sikeres donáció:	20% (4)	10% (1)
Sikertelen kondicionálás:	15% (3)	30% (3)

2003.01.01. és 2003.06.30. között az előző év hasonló időszakához képest felére csökkent azoknak a betegeknek a száma, akiknél terápiás beavatkozásaink ellenére agyhalál alakult ki. A két vizsgálati csoportban – tekintettel a donációs kritériumokra – a szervkivételre alkalmatlan betegek százalékos aránya érdemben nem változott, így a potenciális donorok száma az esetszámmal szignifikánsan csökkent. Mindkét vizsgált periódusban három-három esetben végeztünk sikertelen kondicionálást, erről külön előadásban számolunk be.

Megemlíthető, hogy 2003-ban két alkalommal érkezett jelzés osztályunkra potenciális donor gondozásáról: egy esetben téves riasztás történt, egy esetben uroinfectio és krónikus bronchitis akut fellángolása miatt nem tartottuk kivihetőnek a szervkivételt.

A feldolgozott adatok alapján úgy gondoljuk, a potenciális donorok számának csökkenése alapvetően a betegszám csökkenésével függ össze, mely háttérben szerepet játszhat az idegsebészeti beavatkozást igénylő esetek korai sebészi ellátása, valamint az a tény, hogy a betegek panaszok esetén előbb fordulnak orvoshoz, gyakrabban jelennek meg ellenőrzésen, ezáltal kevesebb súlyos beteg kerül felvételre. Részünkről 2003-ban MRSA-fertőzés miatt korlátozódott a felvett betegek száma. Érdemes megemlíteni, hogy közlekedési baleset következtében 2002-ben 6, 2003-ban 4 beteget veszítettünk el 5 órán belül.

2.

A pancreas szigetsejt-transzplantáció új távlatai

Máthé Zoltán, Langer Róbert, Perner Ferenc, Járay Jenő
Simmelweis Egyetem Budapest, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

A szigetsejt-transzplantáció egy új, ígéretes területe az I. típusú diabetes mellitusban károsodott inzulintermelő sejtek pótlásának.

A szakterület jelentős fejlődésnek indult a közelmúltban. Megváltoztak a betegszelekció szempontjai, új immunszuppressziós szerek kerültek bevezetésre, nemzetközi együttműködések indultak. Az edmontoni munkacsoport eredményei számottevő áttörést hoztak és összehasonlíthatók a teljes pancreastranszplantáció eredményeivel. A szigetsejt-transzplantáció céljából eltávolított pancreas oxigenizált perfluorocarbon-UW kettős oldatot tartalmazó prezervációs módszerének bevezetésével marginális donorok is felhasználhatók lehetnek. Ezzel párhuzamosan, a szigetsejt-átültetés a transzplantációs toleranciát célzó kutatások egyik fő területévé vált. Fontos előrelépésnek számít a beültetett szigetsejtek hosszú távú túlélése, T-sejt-ellenes monoklonális antitesttel kezelt majmokban. Új kísérletes eredmények láttak napvilágot a transzplantált szigetsejtek angiogenesis, microencapsulatioja és genetikai módosítása területén. A szigetsejt-transzplantáció jelenleg még kísérletes eljárásnak számít, ugyanakkor nemzetközi kollaborációk formájában egyre szélesebb teret kap a klinikai gyakorlatban.

Összefoglaló tanulmányunk célja a szakterület jelen státuszának áttekintése, különös tekintettel az eljárás új módszereinek ismertetésére és a klinikai eredményekre.

3.

Összefüggés a HSP70 és a TOLL-like receptor genetikai polimorfizmusai, valamint a graftok hosszú távú túlélése között vesetranszplantált betegcsoportokban

Fekete A, Viklicky O, Treszl A, Körmendy R, Heemann UW, Teplan V, Reusz Gy, Tulassay T, Szabó AJ

Irodalmi adatok szignifikáns összefüggést igazoltak a HSP70 stresszfehérjecsalcid genetikai polimorfizmusai és számos immunmediált betegség kialakulása között. A HSP70 fehérjecsalcid a TOLL-like receptorokon (TLR) keresztül aktiválja a proinflammatoricus citokinaszkadót és immungenetikai faktorként viselkedik a graft rejectió folyamatok során. Jelen munkánkban a HSP72-, HSP73- és a TLR4-receptor genetikai polimorfizmusait vizsgáltuk vesetranszplantált betegekben.

48 beteg, 15 évnél hosszabb graft túléléssel (T_{x+15}) (átlag-életkor $54,1 \pm 11,0$ év) és 105 frissen transzplantált recipiens (T_x) ($54,8 \pm 12,6$ év) alkotta a vizsgálati csoportokat. 131 egészséges véradó ($58,5 \pm 11,3$ év) szolgált kontroll populációként. A HSP72 A(1267)G, HSP73 A(-110)C és TLR4 A(299)G genetikai polimorfizmusait vérmintából határoztuk meg RFLP módszer segítségével.

TLR4 299GG allélvariáció gyakrabban fordult elő a T_{x+15} csoportban, mint a T_x , illetve a kontrollpopulációban ($P < 0,05$). A HSP72 1267GG genotípus ritkább volt a T_{x+15} betegekben és a kontrollokban, mint a T_x csoportban ($P < 0,05$). -110C HSP73 homozigóta hordozás gyakrabban fordult elő a T_{x+15} csoportban, mint a T_x , illetve a kontrollpopulációban ($P < 0,001$).

A szignifikáns összefüggés a HSP72 1267GTLR4 299G allélok és a renalis graftok hosszú távú túlélése között arra utal, hogy ezen allélok homozigóta hordozása a proinflammatorikus válaszreakció gátlásán keresztül védő faktort jelenthet a rejekciós folyamatokkal szemben. A HSP72 1267G ritkább előfordulása alapján feltételezhető, hogy a HSP72 citoprotektív funkciói szintén hozzájárulnak a kedvezőbb graft túléléshez.

4.

Májtranszplantáció utáni artériás keringési zavarok

Doros Attila, Weszelits Viola., Puhl Mária, Németh Andrea, Kovács Tünde, Görög Dénes, Fehérvári Imre
Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

CÉL Az akut és krónikus májelégtelenség bevált kezelése a májtranszplantáció. A posztoperatív szövödmények egyik legsúlyosabbika az artériás keringési zavar. Célunk bemutatni tapasztalatainkat az artériás szövödmények észlelése és kezelése terén.

BETEGEK ÉS MÓDSZER Az 1995 óta a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján végzett első 125 májátültetés adatait elemeztük. 18 betegben fordult elő artériás szövödmény. A szövödmény felfedezése a transzplantáció után átlagosan 56 nappal (1–415 nap) történt. Az UH-vizsgálatot CTA és/vagy DSA egészítette ki. 12 betegben az artériás keringési zavar az első 2 hétben alakult ki. 4 esetben donor a.iliaca interpositum vagy reanastomosis készítés, 3 esetben retranszplantáció, 4 esetben pta, 9 esetben csak megfigyelés és antikoagulálás történt.

EREDMÉNYEK A 18 beteg közül 9 beteg élt legalább 12 hónapig a szövödmény felismerése után, közülük jelenleg 4 van életben, 1 esetben retranszplantáció, 2 esetben a. hepatica szűkület tágitása, 1 esetben antikoagulálás és obszerváció után. 2 beteg epeúti szövödménye szorult kezelésre.

KÖVETKEZTETÉS A posztoperatív szakban végzett rendszeres UH-kontroll segít a keringési zavar időbeni kimutatásában, sőt megelőzi a klinikai kép romlását is. A korai terápia az egyetlen esély a máj és a beteg életben tartására. A sebészeti kezelési módszerek mellett az időben végzett katéteres rekanalizáció, tágitás is megfelelő eredményhez vezet.

5.

Marginális donorokkal és recipiensekkel szerzett tapasztalataink

Szabó L, Asztalos L., Kincses Zs., Mazurka B.
DEOEC, I. sz. Sebészeti Klinika, Transzplantációs Osztály

A transzplantációs listán lévő betegek száma világszerte egyre növekszik, de ezt a növekedést nem követi a donor szervek számának hasonló ütemű növekedése. A felhasználható szervek számának növelése történhet a kevésbé alkalmas, ún. marginális donorokból történő szervkivételrel.

Jelen munkánkban elemeztük a debreceni Transzplantációs Centrumban átültetett idős, 55 év feletti donorokból származó vesék működését és az 55 év feletti recipiensek veseműködését, túlélését.

Az utóbbi 5 évben ez folyamatosan emelkedik a beültetett idős vesék száma. Míg 1992–95-ig évente csak 1–3 55 évnél idősebb vesét ültettünk be, jelenleg évente több mint 10-et. Az 55 évnél fiatalabb vesék 1 éves túlélése 85%, 5 éves túlélése 62%. Az idős graftok túlélése ezzel szemben 76, illetve 46%. Az idős vesék 52%-ában a veseműködés később indult be, átmenetileg haemodialysiskezelésre szorultak a betegek, ez rontja a hosszú távú túlélés esélyeit. Az 55 évnél fiatalabb recipiensek esetén az 1 éves vesetúlélés 86, az 5 éves 61%, az 55 évnél idősebb betegek esetén pedig 66, illetve 54%.

A magyar lakosság egészségi állapota elmarad a nyugat-európai lakosságétól. Magyarországon a férfiak átlagéletkora 8 évvel, a nők 6 évvel kevesebb, mint az uniós átlag, ezért az irányelveket csak módosításokkal szabad alkalmazni.

6.

Elszalasztott lehetőségek: transzplantáció és védőoltás

Jelenik Zsuzsanna

Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, Nemzetközi Oltóközpont

Az egészséges lakossága immunizálásán túl, egyre szélesebb körben alkalmazzák az oltások védő hatását a krónikus betegeknek is, akik közé a szekunder immunhiányban szenvedők, így a transzplantáltak is tartoznak. Az eddigi vizsgálatok és tapasztalatok alapján, az American Academy of Pediatrics gondozásában 2003-ben kiadott „Red Book” – már részletes szakmai javaslatot tartalmaz a csontvelő- és szervtranszplantáltak (recipiensek és donorok), valamint környezet védőoltásaival kapcsolatban. Az elv alapja az, hogy az *inaktivált* vakcinaik előnyeik ki kell használni, még akkor is, ha az immunválasz gyengültebb. Az *élő vakcinák* (MMR, OPV, varicella) alkalmazása korlátozott, az oltási betegség veszélye miatt. He-lyüket szükség esetén a *specifikus immunglobulinok* és a beteg *környezetének immunizációja* veszi át. Tervezetten, még a beavatkozás előtt, majd a transzplantáció után – az immunstátus regenerálódásától függően – legkorábban 6, de legkésőbb 12 hónappal megkezdeni a védőoltásokat. Először a *tetanus* és a

diphtheria immunizáció irányelvei körvonalazódtak. Azóta a *H. influenzae* b, a *S. pneumoniae*, a *meningococcusok*, a *hepatitis- és az influenzavírusok* elleni oltások indikációja és optimális időzítése is bizonyítást nyert.

A transzplantációra várók és környezetük számára oltási tervet kellene készíteni, melyet a kezelő orvos, immunológus és a védőoltásokban járatos szakember közösen állítana össze. Ez beépülne a felkészítés és az utógondozás protokolljába, jelentősen csökkentve a fertőzések esélyét és növelve a transzplantációk hosszútáv eredményességét.

7.

Tüdőfibrosis és pulmonalis hypertonia miatt végzett tüdőtranszplantáció. Öt beteg kapcsán a posztoperatív gondozásról

Csánky Eszter, Vaskó Attila, Fodor Andrea, Szilasi Mária
Tüdőgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem,
Orvos és Egészségtudományi Centrum

Fiatal, végstádiumú tüdőbetegek számára a tüdőtranszplantáció ma egy ígéretes terápiás lehetőség. Az egy- vagy kétoldali tüdő- és szív-tüdő átültetés rutinja csak az elmúlt 10–15 évben alakult ki. Olyan betegeken lehet végrehajtani, akiknek rehabilitációjára remény van. A tüdőtranszplantáció indikációját az alapbetegség prognózisa és progressziója, az életminőség alakulása határozza meg, de funkcionális kritériumokon alapul. Tüdőfibrosis esetén a vitálkapacitás vagy a diffúziós kapacitás 50% alá csökkenése, pulmonalis hypertensio esetén, az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló NYHIII-IV klinikai stádium.

Az egyéves túlélés pulmonalis fibrosis esetén várhatóan 81%, míg pulmonalis hypertensióban szenvedőknél 55%. Tizenöt éves tapasztalattal rendelkező centrumok adatai alapján, mind egyoldali, mind kétoldali tüdőtranszplantáció esetén a hároméves túlélés várhatóan 60%, míg a hétéves túlélés 41%. A tüdőtranszplantáció sikerének az értékelésénél fontos annak az ismerete, hogy a műtéten átesett betegek hány százalékát, milyen mértékben sikerül rehabilitálni. Halálokok lehetnek: kilökődés, sepsis, obliteratív bronchiolitis, szívelégtelenség, korai allograft-diszfunkció.

Az elmúlt 7 évben szórványosan már végeztek a bécsi Orvostudományi Egyetem Mellkas sebészetén tüdőtranszplantációt magyar betegeken. 1999. óta szaporodtak meg a Magyarországról kezdeményezett tüdőtranszplantációs esetek. Eddig 5 betegünknek hajtottak végre sikeres tüdőtranszplantációt. Tizenegy gondozási év tapasztalatát összegezzük jelen előadásunkban.

8.

Tüdőtranszplantált magyar betegek bronchoscopos követése

Czebe K^{1,2}, Jaksch P², Csiszér E¹, Lang Gy³, Klepetko W.²
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, III.Osztály¹, Budapest
AKH², Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Herz- und
Thoraxchirurgie, Wien
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet³, Mellkassebészet, Budapest

BEVEZETÉS Magyar betegek tüdőtranszplantációjára nemzetközi egyezmény alapján a Bécsi Egyetemi Klinika Mellkassebészetén 1996. óta van lehetőség. Eddig összesen 23 magyar betegnél alkalmazták ezt a kezelést.

A műtėti indikáció diagnózis szerinti megoszlása: idiopathiás fibrosis (9), primer pulmonalis hypertonia (7), szekunder pulmonalis hypertonia (1), cysticus fibrosis (5), Eisenmenger-szindróma (1).

BETEGEK ÉS MÓDSZER A transzplantáció típusa szerinti megoszlás: kétoldali tüdő (DLuTx) 16 esetben, egyoldali tüdő (SLuTx) 5 esetben, szív-tüdő (HLuTx) 2 esetben. Két betegnél a korai posztoperatív szakban retranszplantáció is történt.

Nemek szerinti megoszlás: 14 nő, 9 férfi. Közülük hatan a korai posztoperatív szakban, egy beteg pedig másfél év elteltével halt meg. Így jelenleg 16 beteg ambuláns gondozása folyik ma Magyarországon a bécsi tüdőtranszplantációs team segítségével. A kontrollok meghatározott protokollok szerint zajlanak, ami tartalmazza az előre tervezett, valamint állapotromlás miatt indokolt bronchoscopos vizsgálatokat (BSK).

A korai posztoperatív szakot túlélő 17 beteg Bécsben történt bronchoscopos vizsgálatait során kapott eredmények értékelése.

VIZSGÁLATOK Retrospektív vizsgálat 1996.03.05-2003.09.01. közötti időszakban.

A hörgőtükrözés során nyert bronchoalveolaris lavage (BAL) bakteriológiai, virológiai, parazitológiai, mikológiai leleteinek és a transbronchialis biopsia (TBB) szövettani eredményeinek feldolgozása.

EREDMÉNYEK Összesen 63 ambuláns BSK történt. Pozitív mikrobiológiai leletek: 25 esetben volt kórokozó baktérium, 15 esetben CMV-infectio, 1 esetben atípusos *Mycobacterium* kimutatható. 33 esetben kezelést nem igénylő és 3 esetben kezelést indokló gomba kimutatása történt. Hisztológia: 7 betegnél összesen 14 akut rejectio, valamint 2 esetben BOOP, melyek azonnali terápiás beavatkozást igényeltek.

Egy betegnél az anastomosis vonalában lévő polyposus képletből vett minta szövettani vizsgálata granulációs szövetet véleményezett.

KÖVETKEZTETÉS Tekintettel arra, hogy a minták feldolgozásához szükséges megfelelő szakmai háttér jelenleg még csak Bécsben biztosított, a BSK-val egybekötött kontrollokra ma még ott kerül sor. A kezelést igénylő pozitív leletek száma felhívja a figyelmet a kontrollok fontosságára, azok időbeli pontos betartására. A vizsgálatok száma pedig a hazai mikrobiológiai és patológiai háttér eszközös és szakmai feltételeinek kiépítését teszi mielőbb szükségessé.

9.

A krónikus allograftkilökődés Fisher-Lewis patkánymodelljének elektronmikroszkópos vizsgálata

Hamar Péter¹, Lipták Péter², Iványi Béla²
Kórleletani Intézet¹, Semmelweis Egyetem, Budapest;
Kórbonctani Intézet², Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Humán veseallograftok krónikus kilökődése során az érrendszer specifikus elváltozásai graft-capillaropathia, graft-glomerulopathia, és graft-arteriopathia figyelhetők meg. A Fischer 344 Lewis beltenyésztett patkánytörzsek között végzett veseátültetés a krónikus kilökődés széles körben elfogadott modellje. A patkányban, illetve emberi veseátültetést követően kialakuló elváltozások összehasonlítására F344-Lewis átültetett veséket vizsgálatunk electron- és fény-mikroszkóp segítségével 32, 40 és 52 héttel az átültetést követően. Az alloantigénfüggő tényezők szerepének vizsgálatára kontroll F344 állatokban a jobb vesét eltávolítottuk (UNX), illetve a jobb vese eltávolítása után a bal vesék ereit 30-percre lezörtöttük (i/rep).

A transzplantált vesékben patológiás mértékű progresszív proteinuria jelentkezett. Folyamatos alloantigén kiváltotta kilökődésre utaló jelek: peritubuláris és glomerularis capillarisok basalmembran-többszöröződés, artériák intima-fibrosisa, és endothel-, illetve tubularis epithelsetjek kontakt-dependens T-sejt okozta lízise nem volt megfigyelhető. Focalis-segmentalis glomerulopathiát láttunk, melyet a podocytaiban, illetve capillarisokban subendothelialis vagy luminalis hyalindepozitumok, mesangialis mátrix kiszélesedés, sejtproliferáció és sclerosis jellemzett. Továbbá, a tubulusokban hyalincseppek, szórványosan interstitialis gyulladásos beszűrődés, és fibrosis, valamint tubulusatrophia volt megfigyelhető. Az elváltozások glomerulushyperfiltratio során megfigyelhető elváltozásoknak feleltek meg. Ugyankor, a proteinuria mértéke, a fény- és elektronmikroszkópos elváltozások szignifikánsan súlyosabbak voltak, és gyorsabb progressziót mutattak az allograftokban, mint az ischaemiás és UNX kontrollállatokban. Megfigyeléseink alapján úgy gondoljuk, hogy az alloantigénfüggő folyamatok ebben a modellben, csak a korai időszakban jellemzőek, és folyamatos krónikus alloantigénfüggő kilökődés 32–52 héttel az átültetést követően már nincs jelen.

Következtetés: a humán kilökődésre jellemző elváltozások a F344-LEW modellben nem voltak megfigyelhetők, így a modell inkább a krónikus allograft-nephropathia, sem mint a krónikus kilökődés modellje.

10.

A donor vese perfúziója alapvetően meghatározza a korai graftfunkciót vesetranszplantált patkányban

Kökény Gábor¹, Regős András¹, Antus Balázs¹,
Szabó Attila², Rosival László¹, Hamar Péter¹

Kórleletani Intézet¹, Semmelweis Egyetem, Budapest;
Gyermekgyógyászati Klinika², Semmelweis Egyetem, Budapest

Az átültetés során a vesét ért károsító hatások jelentősen befolyásolják a későbbi prognózist. Kísérletünkben az akut rejectio, a műteti károsodás az ischaemia, valamint a donor vese perfúziójának hatását vizsgáltuk a korai graftfunkcióra.

A graftot érő károsító tényezők vizsgálatára Fisher (F) állatokból ortotop módon Lewis (L) patkányokba ültettünk vesét (FL) allograft (A), továbbá FF vese isograft (I), F vese perfúzió 4 °C-os NaCl oldattal (P), F vese ischaemia-reperfúzió (I/R) műtéteket végeztünk (n=8/csoport). A műtét előtt 2 nappal, valamint utána a 3. 5. és 7. napon GFR (³H-inulin clearance) (ml/min), tubularis funkció (PAH clearance: CPAH), se-kreatinin- és ureameghatározás történt. A 7. napon a veséket eltávolítottuk, szövettani és Rt-PCR feldolgozás céljából.

A transzplantált állatokban (A,I) a műtétet megelőző önkontroll-értékekhez képest (2,41±0,52) szignifikánsan alacsonyabb GFR- és CPAH-érték a 3. naptól fokozatos javulást mutatott. Az I/R csoportban a GFR és CPAH kevésbé csökkent, de a 3. naptól állandó szintet mutatott, míg a P csoportban a károsodás a transzplantált állatokhoz hasonlóan súlyos volt. A se-kreatinin- és ureaértékek a GFR-nek megfelelően alakultak. (Statisztika: ANOVA, átlag ± SD, *:p<0,05, **:p<0,01 vs. -2.nap)

GFR	A	I	I/R
Day 3	0,16±0,08**	0,46±0,14**	1,12±0,5*
Day 5	0,44±0,2**	0,86±0,15*	1,05±0,2*
Day 7	0,72±0,16**	1,21±0,26*	1,21±0,3*

CPAH	A	I	I/R
Day 3	0,8±0,4**	4,1±2,7*	7,1±1,1
Day 5	2,1±1,1**	5,7±1,9*	7,6±3,7
Day 7	3,6±1,4**	8,1±4,1	6,4±4,1

Az allograft-csoportban a szövettani elemzés akut kilökődési reakciónak megfelelő kereksejtes beszűrődést igazolt, míg a többi csoportban szövettani elváltozás nem volt. Az akut kilökődésre jellemző IL-2 mRNS-szintézis szintén csak az allograft-csoportban volt kimutatható. Eredményeink háttérben a nNOS enzim csökkent expresszióját találtuk.

Modellünkben a veseátültetés után a vesefunkciót nem az ischaemia-reperfúzió, hanem a perfúzió okozta műteti károsodás határozza meg. Az allograftokban súlyosabb elváltozás oka az idegen antigén elleni kilökődési reakció lehet.

11.

Őssejt-átültetés gyermekkori nem malignus betegségekben

Kriván Gergely, Bátaí Árpád, Lueff Sándor, Reményi Péter,
Réti Marienn, Tremmel Anna, Masszi Tamás
Szent László Kórház, Csontvelő-transzplantációs Osztály, Budapest

Az őssejt-átültetés az elmúlt évtizedekben rutinszerűen alkalmazott eljárássá vált számos gyermekkori malignus és nem malignus betegség terápiájában. Egyes veleszületett súlyos immundefektusok, tárolási- és anyagszere és vérképzőrendszeri betegségek esetében a transzplantáció az egyetlen terápiás eljárás, amelyről a gyógyulás reménye várható.

1992 januárjától 2003 szeptember végéig 117 gyermekben 122 őssejt-átültetést végeztünk a Szent László Kórház Csontvelő-átültető Osztályán. A betegek többsége rosszindulatú vérképzőrendszeri betegségben vagy szolid tumorban szenvedett. Nem malignus betegség miatt 29 betegben 32 (31 allogén és 1 autológ) transzplantációt végeztünk. A diagnózisok megoszlása a következő volt: súlyos aplasztikus anaemia 13, súlyos veleszületett immundefektus 8, tárolási- és anyagszere betegség 6, Fanconi anaemia 1, Diamond-Blackfan anaemia 1, juvenilis rheumatoid arthritis 1, infantilis osteopetrosis 1. A donorok többsége HLA identikus testvér volt. 4 esetben HLA identikus idegen donorral, 11 esetben haploidentikus szülő donorral, 1 esetben saját perifériás őssejtekkel transzplantáltunk.

Az átültetéssel összefüggésben 3/29 beteget veszítettünk el, néhány esetben az alapbetegség progresszióját nem sikerült megállítani. 22/29 beteg azonban tartós túlélőként, betegségmentesen él.

12.

Vesegraftban ritkán előforduló kórképek radiológus szemmel

(Poszter)

Németh A., Weszelits V, Rempert Á

Szerzők a budapesti Transzplantációs Klinikán a közelmúltban (1999. jan. és 2003. máj. között) előfordult, vesegraftban ritkán észlelhető érdekes kórképeket gyűjtötték össze. Az 5 bemutatott esetből 2 beteg második vesetranszplantáción esett át. Minden betegnél történt UH-vizsgálat, pre- és/vagy posztoperatív szövettani vizsgálat és 4 betegnél CT-vizsgálat.

5 esetből 3 betegnél volt szükség graftectomiára, 2 beteg veséje jelenleg is működik.

Bemutatott esetek: melanoma malignus, non-Hodgkin-lymphoma, apostematosus nephritis, „pseudotumor” és nephrocalcinosis a graftban.

13.

Élődonoros veseátültetés- gondok a hét-köznapiakban

(Poszter)

Roczko Zsuzsanna¹, Rempert Ádám¹, Járay Jenő¹,
Schwartz Ferencné², Rajczy Katalin²
Transzplantációs és Sebészeti Klinika¹, Semmelweis Egyetem,
OGYK Immunogenetikai Laboratórium², Budapest

Statisztikai adatok alapján az élődonoros veseátültetések száma világszerte növekszik.

A hazai donorpool által behatárolt transzplantációk számának növekedése csak az élődonoros átültetésektől várható.

A szerzők áttekintik az 1998.január 1-től 2003.szeptember 30-ig végzett komplett kivizsgálásokat követően donációra nem került élődonorok adatait.

A SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán összesen hetvenöt potenciális donort vizsgáltunk ki a fenti idő alatt. Negyvenöt (60%) potenciális donor a protokoll vizsgálatok elvégzését követően kiesett, 30 esetben (40%) az élődonoros transzplantáció megtörtént.

A donáció meghiúsulásának a következő okai voltak: az átültetést megelőző keresztpróbán pozitív eredmény miatt kiesett nyolc (17%), kivizsgálás során felfedezett betegség miatt kiesett tizenegy potenciális donor (24%), recipiens alkalmatlansága miatt kettő (4%), a donor visszalépett adományozási szándékától 9 (20%), az etikai bizottság elutasított egy élő donorpárt (2%), kivizsgálási idő alatt cadaver vesét kapott 11 recipiens (24%), OGYK Immunogenetikai Labor által tipizált négy pár (9%) kivizsgálásra nem jelentkezett intézetünkben.

A szerzők igen meglepőnek tartják a meghiúsult donációk magas számát. Különösen a kivizsgálás során kiesettek magas száma miatt, mely részben a hazai populáció igen rossz egészségi állapotára utal. Másrészt előrevetíti egy nagyléptékű élődonoros program megszervezésének nehézségeit.

14.

Segment-májátültetés

Kóbori László, Nemes Balázs, Fehérvári Imre, Péter Antal,
Fazakas János, Gerlei Zsuzsanna, Sárváry Enikő,
Doros Attila, Németh Andrea, Weszelits Viola, Sótónyi Péter
SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika

A hosszú várólisták és szerény donorszám miatt, már 1980-ban elindult a kutatás az új alternatívák kidolgozására májátültetés terén. Az akkor még „hőskornak” nevezett időben kidolgozott split, majd az ezt követően kifejlesztett élődonor átültetés ma már rutin beavatkozásnak számít. Az ELTR regiszter alapján a májközpontok 8–10%-ban segment-májátültetést is végeznek sőt, nagyobb központok 30% feletti aktivitást mutatnak.

Az átlagos Kaplan-Meier 3 éves túlélés 80% feletti, hasonlóan a full size eredményekéhez.

Akut májelégtelenség (UNOS – high urgency) is alkalmazható a segmentátültetés. Itt, főleg gyerekek esetén élvez prioritást. A bal oldali lateralis (II, III) segmenteket gyerekeknek, a nagyobb jobb oldalt (IV, V, VI, VII, VIII) felnőtteknek ültetjük át. Természetesen többféle kombináció jön szóba, attól függően, hogy élődonor vagy split, és milyen súlyú a beteg. A minimális májszövet mennyiség a testsúly 1%-át jelenti. A májsegment minőségére és a prognózisra számos algoritmus létezik, de a back table és a műtét alatt dől el véglegesen a kérdés. Élődonor esetén a donor máj redox kapacitásának vizsgálata hasznos információkat nyújthat a máj minőségével kapcsolatban.

A nem túl gyakori szövödmények közül az epeúti (4%) és az artériás szövödmény emelhető ki (8–10%). Élődonor esetén szerencsére ma már alacsony a posztoperatív szövödmények incidenciája, de megemlíthető az epeúti leak, a mélyvénás thrombosis és a tüdőembolia.

A szegment májátültetés igen jó graft és betegtúlélést biztosít és a gyerek átültetés, szinte egyedüli alternatívája.

15.

A transzplantált máj-graft artériás vérrellátása

*Kóbori László, Sótonyi Péter, Fehérvári Imre,
Dallos Gábor, Görög Dénes, Gerlei Zsuzsanna,
Nagy Péter, Nemes Balázs*

Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem

A transzplantált májgraft funkciója függ a prezervációs, reperfüziós ártalmaktól és a jó artériás vérrellátástól. A reperfüzió után a szervezet oxidatív stress állapota fokozódik, és ezt tovább fokozhatja egy arteria hepatica thrombosis okozta hypoxia. Az artériás thrombosis gyakorisága 10% feletti, és gyerekeknél gyakoribb. A hazai májtranszplantációk (150 eset) során is hasonló thrombosisincidenciát találtunk. A transzplantált populációban, 32 betegen prospektív úton vizsgáltuk az oxidatív stress (MPO enzim) és az artériás vérrellátás közti összefüggést. Eredményként azt találtuk, hogy az MPO már műtét előtt emelkedett és műtét után 48 órával szignifikánsan emelkedik 123 ng/ml szintre és egy hét után csökkent vissza. Artériás thrombosis esetén 200–300 ng/ml körüli értéket mértünk. A folyamatosan magas szint rossz prognózist jelzett. Tehát az „ideális” artériás vérrellátásra törekedni kell minden májgraft típus esetén. A cirrhoticus betegeknél nem túl szerencsés az arteria lienalis/hepatica communis átmérő arány (1,34), ezért gyakran direkt nyomásmérésre van szükség. A szisztémás artériás nyomásnál 30%-kal alacsonyabb nyomás esetén conduitot kell varrni, de a lienalis artéria is alkalmas lehet az artériás vérrellátás biztosítására. A lienalis leköteése előnyös lehet a „small for size” szindróma megelőzésére is. Segment-májátültetés esetén további érpozlási lehetőségeket kell biztosítani, egy érbank háttér nélkülözhetetlen ilyen esetekben. Megfelelő atraumatikus technikával, felszívódó (PDS), csomós öltésekkel kis átmérő (4–6 mm) esetén is megelőzhető az artériás thrombosis. Az „ideális” artériás vérrellátás alapfeltétele a jó graft és betegtúlélésnek.

16.

Helicobacter pylori szeroprevalenciája vesetranszplantáció recipiensei között

Telkes Gábor, Varga Marina, Péter Antal, Gálffy Zsuzsa
Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem

BEVEZETÉS Korábbi vizsgálataink során a vártnál lényegesen alacsonyabbnak találtuk a *H. pylori* gyakoriságát szervtranszplantált betegek között.

CÉL Jelen munkánkban a recipiensek között vizsgáltuk a *H. pylori* gyakoriságát.

ANYAG ÉS MÓDSZER 1994 és 2003. június között 1428 veseátültetés történt klinikánkon. 2001-től kezdődően 355 recipienstől vett vérmintát vizsgáltunk (ELISA, IgG). A betegek egy része kérdőívet is kitöltött a szocioökonómiai helyzetük vizsgálatára.

EREDMÉNYEK A betegek 59%-a szeropozitív, 41% negatív. Ez az arány gyakorlatilag megegyezik az ismert magyarországi adatokkal. Az életkorral nő a *H. pylori*-pozitivitás gyakorisága, 45 alatt és felett a különbség szignifikáns. A pozitívok átlagéletkora 59, a negatívoké 40 év. Ugyanakkor semmilyen más, várt összefüggést nem találtunk. Sem a szülők vagy betegek iskolai végzettsége, sem a lakószobák száma, sem a testvérek vagy családtagok száma, sem falusi vagy városi lakókörnyezet, sem a vezetékes ivóvíz vagy csatornázottság megléte, sem kert vagy háziállatok jelenléte alapján nem volt különbség. Alkoholt fogyasztók között 69%, nem fogyasztók között 55% a *H. pylori* előfordulása, ez azonban nem szignifikáns.

ÖSSZEFOGLALÁS Az elvégzett szerológiai vizsgálatok száma az egyik legnagyobb az irodalomban. A *H. pylori* előfordulása uraemiás betegek között nem különbözik a normál populációtól. Nem észleltük a várt összefüggést a szocioökonómiai státusszal. További vizsgálatokat igényel ugyanakkor a transzplantáció utáni extrém magas, csaknem 40%-os spon-tán (?) eradikációs ráta.

17.

Cysticus fibrosisos gyermekek tüdőtranszplantációjára való felkészülés

Holics Klára, Ujhelyi Rita
Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

A cysticus fibrosis (CF) a leggyakoribb génkárosodáson alapuló öröklődő megbetegedés. A két fő manifesztáció, a légúti és az emésztőrendszeri elváltozás következményeivel jelentősen megrövidíti az érintettek életét.

Hazánkban a cysticus fibrosisos betegek kiemelt gondozása 1977-től, a CF Orvosi Munkacsoport megalakulása óta folyik. Az ország több régiójában, CF-centrumok jöttek létre, melyekben egységes szempontok alapján történik a betegek kezelése.

Előadásunkban bemutatjuk az elmúlt 25 év alatt történt változásokat, melyek az egyre korszerűbb gyógyszerek és keze-

lési módok eredményeképpen következtek be, s mellyel betegek élettartamában és életminőségében jelentős javulást érhetünk el.

Minden pozitív változás ellenére, az esetek kis hányadában ugyan, de előfordul, hogy a pulmonalis progresszió már 10–14 éves kor között pulmonalis insufficienciához vezet. Az élet meghosszabbításának ekkor már csak egyetlen lehetősége marad, a tüdőtranszplantáció. A felnőtt eseteinknél végzett sikeres transzplantáció tapasztalatai alapján, valamint a bécsi Transzplantációs Klinika és a budapesti I. sz. Gyermekklinika együttműködésével megkezdjük a gyermekkorban végzendő tüdőtranszplantáció feltételeinek megteremtését. Előadásunkban ezek mielőbbi megvalósulásának szükségességét hangsúlyozzuk.

18.

Fizioterápia és tüdőátültetés

Darabosné Petró Judit, Hegyes Andrea
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

A tüdőátültetést megelőző szakaszban cél a terheléstől elszokott izomzat erősítése, ezzel együtt az általános állapot, a terhelhetőség javítása és a további izomerő-csökkenés megakadályozása. Ez a hypoxaemiára tekintettel oxigénpótlás mellett végzett rendszeres, fokozatos terhelést jelentő, gyógytornász által begyakoroltatott, ellenőrzött, később otthon is végezhető gyakorlatokból áll.

Cysticus fibrosisos betegeknek ezt speciális váladékürítő technika, obstructív légzéscsökkentésben szenvedőknél pedig a hörgőtágító inhaláció is kiegészíti.

Hét beteget készítettünk fel ezzel a komplex kezeléssel a műtetre.

A transzplantáció utáni 3–4. héten visszakérült betegek hazai rehabilitációjának célja a tüdő funkciójának növelése, az izomerő fejlesztése. Ekkor már nincs szükség oxigénpótlásra. Három-négy hónap alatt érhető el a fizioterápiás tréninggel a funkciójavulás maximuma, a továbbiakban az elért eredmény fenntartása a feladat. A terhelhetőség növekedésével az aktív sportolásra való megnyerés is feladat.

Tizenegy beteg eredményein keresztül ismertetnénk az alkalmazott fizioterápiát.

19.

Renalis endothelialis és neuronalis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS, nNOS) fehérje expresszió krónikus allograft-nephropathiás nőstény patkányokban

Müller Veronika^{1,2}, Szabó Attila^{1,2}, Baylis Chris¹
WVU Morgantown¹ és Semmelweis Egyetem² Budapest

A krónikus allograft-nephropathia a vesetranszplantátumok elvesztésének legfőbb oka. A krónikus vesebetegségek, a ki-

váltó etiológiai faktortól függetlenül, együtt járnak a renalis nNOS-szint csökkenésével. Az NO befolyásolja a vascularis, glomerularis, tubularis és immunfolyamatokat a vesében, ezért vizsgálatunkban a renalis eNOS és nNOS fehérje expressziót vizsgáltuk a krónikus allograft nephropathia állatmodelljén.

Nőstény F344 donorok veséjét Lewis (ALLO) és F344 (ISO) bilaterálisan nephrectomizált nőstény recipiensekbe ültettük, az akut kilökődés kivédésére 10 napig 1,5 mg/kg Cyclosporine A kezelést alkalmaztunk. A proteinuriát 2 héten monitorizáltuk, a graftokat a 7. héten távolítottuk el szövettani vizsgálatra, valamint corticalis és medullaris NOS protein meghatározásra. Kontrollként (K) F344 nőstényeket vizsgáltunk.

Az ALLO csoportban már a transzplantációt követő 4. héten megjelent a fehérjeürítés, mely a 7. hétre szignifikánsan magasabb volt, mint az ISO csoportban (76 ± 36 vs. 4 ± 1 mg/nap, $p < 0,0001$), és a kreatininclearance jelentős csökkenésével járt együtt ($1,2 \pm 0,3$ vs $4,0 \pm 0,06$ ml/min/kg, $p < 0,01$). A szövettani kép súlyos glomerulosclerosist, interstitialis fibrosist, tubularis, vascularis laesiókat mutatott (Banff-score; $8,7 \pm 0,4$ vs $2,7 \pm 1,0$, $p < 0,001$). A proteinexpressziós vizsgálatok során a ALLO csoportban a medullaris nNOS szinte kimutathatatlan mértékűre csökkent (ALLO: $0,02 \pm 0,01$ vs ISO: $0,29 \pm 0,03$ és K: $0,21 \pm 0,04$; $p < 0,001$), míg a corticalis nNOS expresszió nem különbözött a vizsgált csoportokban. A renalis eNOS szintén csökkent a medullában ($0,08 \pm 0,01$ vs ISO: $0,26 \pm 0,04$ és K: $0,29 \pm 0,05$; $p < 0,01$), de növekedett az ALLO vesék cortexében ($0,21 \pm 0,04$ vs ISO: $0,08 \pm 0,03$ és K: $0,05 \pm 0,01$; $p < 0,01$).

Eredményeink a medullaris eNOS és nNOS protein csökkenését igazolták veseallograftokban, mely a krónikus allograft-nephropathia gyors kialakulásához és/vagy progressziójához vezethet nőstényekben.

20.

Donorgondozás során fellépő haemodinamikai instabilitás

Lendvai andrea, Ökrös Ilona
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Önkormányzat Kórháza Miskolc

2003.01.01. és 2003.08.31. között 21 alkalommal észleltünk osztályunkon különböző eredetű intracranialis vérzést követően agyhalálnak megfelelő állapotot. A donáció kritériumait figyelembe véve öt esetben indítottunk donorkondicionálást. A kondicionálást két alkalommal sikeres szervdonáció követte, három esetben masszív folyadékpótlás, és keringéstámogatás ellenére perzisztáló hypotonia miatt erre nem kerülhetett sor.

A három sikertelen esetet retrospektív úton vizsgáltuk, keresve a befolyásolhatatlan keringési elégtelenség okait.

Két beteg esetében a primer koponya-CT-vizsgálat közepes súlyú diszlokációt okozó temporoparietalis vérzést, valamint nagyfokú agyödémát igazolt. Ellátásuk alatt kezdettől bradycardia hajlamot, hypotensiót észleltünk, 24 órán belül hyperthermia lépett fel. A vérömleny eltávolítása, kamradrain behelyezése, masszív dehydratio és folyadékmegvonás elle-

nére állapotuk lassú progressziót mutatott: kezelésük 3., illetve 4. napján légzésleállást követően „vegetatív vihar” tüneteit észleltük, melyet mindkét esetben a keringés befolyásolhatatlan összeomlása követett. A klinikai kép supratentorialis beékelődésnek felelt meg, melyhez az egyik esetben uncalis beékelődés társult (CT által igazolt a. comm. ant. területi lágyulás). A harmadik beteg felvételi diagnózisa fronto-temporoparietális acut subduralis haematoma, pontocerebellaris vérzés, traumás SAH volt: fenyegető felső agytörzsi beékelődés tünetei miatt kamradrain behelyezése történt. Hypotensio miatt már az intraoperatív szakban folyadékpótlást és keringéstámogatást igényelt, felvételét követően néhány órán belül elvezítettük.

Tapasztalataink szerint a supratentorialis és az infratentorialis beékelődés pontocerebellaris típusa rendszerint nehezen vagy egyáltalán nem befolyásolható hypotensióhoz vezet. Az alapbetegség lassan progrediáló formáiban a donorkondicionálást megelőző masszív dehydratio és folyadékmegszorítás súlyosbítja a labilis hemodinamikai állapotot, beékelődést követően a rapid lefolyás miatt nem áll rendelkezésre elegendő idő a stabilizáláshoz.

21.

Privatizáció – művesekezelés – vesetranszplantáció

Forró Melinda, Réti Virág, Fekesházi Gábor,
Haraszi Mária, Hering Andrea, Rikker Csaba, Mezei Ilona
Fresenius Medical Care Dialízis Központok, Hatvan, Kecskemét,
István Kórház, Péterffy Kórház, Budapest

BEVEZETÉS 1989-től a művese állomások privatizációját követően a kezelt betegek száma exponenciálisan megnőtt, míg a transzplantációs várólistán lévőké jelentősen nem változott. Tanulmányunkban ennek okát vizsgáltuk, felmértük a dializált betegek transzplantációra való alkalmasságát.

BETEGEK ÉS MÓDSZER A vizsgálatba négy Fresenius Medical Care dialízis állomás (Hatvan, Kecskemét, István és Péterffy kórház, Budapest) által kezelt 306 beteget vontunk be, amely a Magyarországon dializált betegek 6%-át jelenti. A vizsgálat a 2003. év szeptemberi állapotát tükrözi. Regisztráltuk a betegek cardiovascularis, pulmonalis, idegrendszeri, onkológiai valamint mentális státusát, életkorát és testtömeg indexét (BMI).

EREDMÉNYEK A 306 betegből a kontraindikációkat figyelembe véve 187 (61,1%, átlagéletkor 66,6±12, BMI 24,6±5,3) nem alkalmas veseátültetésre. 27 (8,8%, életkor 50±14, BMI 26±5) kivizsgálása folyamatban van. 72 (23,5%, életkor 51±11, BMI 24±11) van transzplantációs várólistán és 18 (5,9 %) esetben bár kontraindikáció nem áll fenn, a beteg a műtétet nem kívánja.

KÖVETKEZTETÉS A privatizációt követően a dialízis kapacitás oly mértékben megnőtt, hogy nem kell elutasítani a rosszabb általános állapotú betegek kezelését sem, esetükben viszont a szervátültetés kontraindikált. Ez magyarázhatja a művese-kezelésszám jelentős emelkedését, szemben a várólistán lévő betegszám jelentéktelen változásával.

22.

Prostatacarcinoma incidenciája vesetranszplantált betegeknél

Rusz A, Dallos G, Chmel R, Rempert Á, Földes K,
Varga M, Toronyi E, Sárváry E, Romics I, Járay J
Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Urológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

A Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 1250 vesetranszplantált beteget gondozunk, ebből 582 beteg férfi, átlagéletkoruk 52 év. Urológiai gondozásuk során az 50 év feletti betegeknél évente PSA-meghatározás történt 2001 óta. Két év alatt 145 mintából 7 emelkedett értéket mutatott. Emelkedett értéknek a 3 ng/ml PSA szintet tartottuk. A hét betegből három intercurrents betegség miatt exitált a szűrés után, náluk az autopsia egy esetében igazolt prostatacarcinomát. A többi betegnél elvégzett a prostatabiopsia négy esetben jelzett prostatacarcinomát.

Veseátültetés után férfi betegeinknél a prostatacarcinoma incidenciája 2,8% volt anyagunkban. Radikális műtéti beavatkozást egy esetben sem javasoltunk, a betegek életkora, általános belgyógyászati státusa és az immunsuppresszió miatt. Eseteinkben castratiót, androgén blokádot alkalmaztunk. Anyagunkban a prostatacarcinoma incidenciája nem magasabb, mint az átlagpopulációban, és a malignitási fok sem tűnik rosszabbnak a szövettani leletek alapján. Kezelési lehetőségek szempontjából a hormonterápia, valamint az immunsuppresszió megváltoztatása jön szóba.

Az átfogó szűrővizsgálatot a klinikailag panaszmentes betegeknél a korai felismerés miatt tartjuk fontosnak.

23.

Pseudomonas-sepsis súlyos és ritka szövődményekkel

Lang György¹, Molnár Ádám¹, Monostori Zsuzsa², Füzesi Katalin¹, Czebe Krisztina¹, Csiszér Eszter¹, Jaksch Peter³
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet¹
Országos Onkológiai Intézet², Bécsi Egyetemi Sebészeti Klinika³

A tüdőátültetés gyakori indikációja a cysticus fibrosis. A betegek alsó és felső légutáiban krónikus a bakteriális kolonizáció, így bacteriaemia révén súlyos posztoperatív szövődmények fordulhatnak elő.

24 éves betegünkön tartós *Pseudomonas aeruginosa* sepsist tartott fenn az a. pulmonalis hegvonalaán kialakult septicus thrombosis a transzplantációt követő második negyedévben. Innen további septicus embolisatiók történtek pulmonalis infiltratumokat, lymphomát utánzó mediastinohilaris nyirokcsomó nagybodódásokat, endophthalmitist, intrathoracalis és suprarenalis abscessust eredményezve.

A szisztémás, célzott antibiotikus kezelések átmeneti klinikai javulást eredményeztek csupán, a folyamatot a kiegészítő antikoaguláns kezelés, az enucleatio és mind az intrapul-

monalis, mind a suprarenalis tályog egyidejű, CT-vezérelt drenálása, lokális kezelése oldotta meg. Hazánkban még nem használt antibiotikum is alkalmazásra került. A beteg 2002. karácsonya óta tünet- és panaszmentes.

Esetünk bemutatását tanulságai, az interdiszciplináris összefogás eredménye, a képalkotó eljárások terápiában való használhatósága miatt tartjuk érdemesnek.

24.

Generikus készítmények a transzplantológiában: érvek és ellenérvek

Tóthfalusi László

Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet

Egy gyógyszermolekulát szabadalmi időszakának lejártá után bármely gyógyszergyártó előállíthat és forgalmazhat feltéve, hogy a hatáság felé igazolni tudja, hogy a készítmény minden szempontból terápiásan ekvivalens a gyógyszert először törzskönyvező gyár készítményével. A terápiás ekvivalencia eldöntését nemzetközi útmutatókban megszabott irányelvek rögzítik, amelyek szerint a terápiás ekvivalencia eldöntéséhez elégséges a két készítmény kinetikájának kvantitatív összehasonlítása bioekvivalencia vizsgálatokban. A legújabb szabályozás óta eltelt közel 10–15 év egyértelműen igazolta ezen megközelítés sikerét, anekdotikus megfigyeléseken kívül komolyabb szakmai probléma nem merül fel azzal kapcsolatban, hogy a beteget akár az orvos, akár a gyógyszerész az olcsóbb generikus alternatívára állítja át. A generikus cyclosporin készítmények megjelenése azonban olyan új orvosi problémákra hívta fel a figyelmet, amely alapján számos vezető transzplantológus ellenérveket fogalmazott meg a cyclosporin készítmények kicserélhetőségével kapcsolatban. Előadásom célja, hogy ismertessem azokat a tudományos érveket amelyek a cyclosporin készítmények kicserélhetősége mellett és ellene szólnak.

25.

A kísérletes vesetranszplantációban használt állatmodell nitrogén-monoxid- (NO) függő?

Szabó Attila, Müller Veronika, Erdely Aaron, Baylis Chris
Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika és Pulmonológiai Klinika;
West Virginia University Morgantown

A krónikus allograft-nephropathia (KAN) állatmodellje a Fisher-344 (F344)-ból Lewis (Lew) patkányba történő vesetranszplantáció. A fordított irányú szervátültetés azonban nem okoz KAN-t. Ezt a jelenséget eddig pontosan magyarázni nem tudjuk. Jelen munkánkban vizsgáltuk, hogy a két patkánytörzsben hasonló-e az NO-rendszer, és ez befolyásolhatja-e a progressziót?

F344 és Lew hím állatokon 5/6 nephrectomiát végeztünk. A 11. héten az állatokat leöltük és veséjüket további vizsgálatra eltávolítottuk. Western-blot segítségével a corticalis és medullaris nNOS és endotelialis (eNOS) proteinexpressziót vizsgáltuk. In vitro mértük a NOS-aktivitást. A vesék egy részéből szövettani vizsgálatot végeztünk. Kontrollként hasonló korú sham operált F344 és Lew állatok szolgáltak.

A vizsgálat elején sem a C_{crea} , sem az ureanitrogén (BUN) nem különbözött a két törzsben. A nephrectomiát követő 11. héten a C_{crea} mindkét törzsben csökkent, de szignifikánsan magasabb volt a Lew állatokban ($3,2 \pm 0,25$ vs. $2,4 \pm 0,33$ ml/min/tskg; $p < 0,05$). BUN szignifikánsan alacsonyabb volt Lew-ban (312 vs 465 mmol/l; $p < 0,05$). A glomerulosclerosis sokkal kifejezettebb volt F344 állatokban, mint Lew-ban (292 vs 563 %; $p < 0,05$). A medullában mért eNOS és nNOS expresszió szignifikánsan magasabb volt Lew állatokban a kísérlet végén. A cortexben valamelyest magasabb expresszió volt mérhető F344 állatokban mind az eNOS, mind az nNOS esetében. A veseműködést azonban a medullaris NOS-szint jobban jelzi. A corticalis NOS-aktivitás nagyobb mértékben emelkedett Lew állatokban, mint F344-ben.

A genetikailag kódolt eltérő renalis NO-rendszer befolyásolja a vesebetegség progresszióját. Feltételezhető, hogy a nagyobb NO-tartalékkal rendelkező Lew vese a transzplantáció során bekövetkező károsodások ellen nagyobb tartalékkapacitással rendelkezik, mint a F344 vese (amint ezt további kísérletekben igazoltuk).

26.

A tápcsatorna felső szakasza cytomegalovírus-fertőzésének diagnózisa immunszupprimált szervtranszplantált betegeken

*Péter Antal¹, Telkes Gábor¹, Varga Marina¹,
Kovalszky Ilona²*

Semmelweis Egyetem ÁOK Transzplantációs és Sebészeti Klinika¹,
I. sz. Patológiai Intézet², Budapest

BEVEZETÉS A szervátültetett betegek felső gastrointestinalis panaszai hátterében gyakran a tápcsatorna cytomegalovírus- (CMV) fertőzése áll. A fertőzés diagnózisához és a kezeléshez nélkülözhetetlen, hogy sikerül-e a vírusfertőzést kimutatni a nyálkahártyában.

A vizsgálat célja volt, hogy a felső endoscopus biopsiás anyagból kvalitatív PCR-vizsgálat segítségével a CMV-DNS jelenlétét keressük, és összehasonlítsuk a CMV-PCR pozitív és negatív betegek klinikai tünetét, endoscopus, valamint a biopsiás anyagok fénymikroszkópos elváltozásait.

BETEGEK ÉS MÓDSZER 1998–2002 között szervtranszplantált betegekben végzett 227 felső endoscopia adatait értékeltük. Biopsiás anyagot vettünk a nyombélből, a gyomor antrumából, corpusából, ha volt, a körülírt elváltozásból (pl. fekély). Értékeljük a panaszokat, az endoscopus képet és a szövettani elváltozásokat. Minden anyagból történt PCR-vizsgálat CMV-DNS kimutatására.

EREDMÉNYEK CMV-DNS kimutatásával 91 beteg (40,1%) bizonyítottuk a CMV-infectiót, míg a hagyományos szövettani módszerekkel ez csak 20 betegnél (8,8 %) volt lehetséges. A CMV-PCR-pozitív és -negatív betegek klinikai tünetei, a fénymikroszkópos szövettani leletek között lényeges különbség nem volt. Érdekes, hogy a CMV-PCR-pozitív betegek 25,3%-ánál nem találtunk endoscopos eltérést.

MEGBESZÉLÉS Mivel a vírus kimutatása a szövetekből nem jelenti egyértelműen azt, hogy a vírusfertőzés felelős a klinikai tünetekért, ezért további vizsgálatok szükségesek a kimutatott CMV klinikai jelentőségnek meghatározására. Kvalitatív PCR-vizsgálat segítségével szeretnénk megkeresni az összefüggést a fertőzés aktivitása és a klinikai, endoscopos és szövettani jelek között.

27.

A transzplantáció utáni veseelvesztés okai – krónikus graft diszfunkció

*Szenohradzky Pál¹, Szederkényi Edit¹, Marofka Ferenc¹,
Iványi Béla²*

SZTE ÁOK Sebészeti Klinika¹, Patológiai Intézet¹, Szeged

A graftvesztés okai lehetnek immunológiai és nem immunológiai tényezők. A korai poszttranszplantációs időszakban (első fél év) főként az akut rejectiók és a korai sebészi szövödmények vezetnek a graft elvesztéséhez, később előtérbe kerül a krónikus nephropathia és a működő grafttal történő halálozás.

Szerzők 459 eset adatai alapján elemzik ezen okokat, radiológiai, immunológiai és szövettani vizsgálatokkal alátámasztva. Késői graftdiszfunkció miatt végzett 117 biopsia diagnózisait elemzik a fénymikroszkópos (FM) és az elektromikroszkópos (EM), illetve immunfluoreszcens (IF) vizsgálatok tükrében.

Megállapítják, hogy a korai graftvesztés rizikója nő egyrészt a „marginalis” donorok nagyobb aránya miatt, másrészt az idősebb, nagyobb cardiovascularis rizikójú recipiensek transzplantációjával. Mindezek ellenére az újabb immun-suppresszív szerek alkalmazásával csökken az akut rejectiók incidenciája, az egy éves graft túlélés 85–90%. A krónikus diszfunkció esetén krónikus rejectio diagnózisa az EM + IF vizsgálat alapján lényegesen gyakoribb (68%), mint csak az FM vizsgálat alapján (26%).

28.

Diabetes mellitus előfordulása vesetranszplantált betegeknél

Szederkényi Edit, Marofka Ferenc, Szenohradzky Pál
SZTE ÁOK Sebészeti Klinika

A transzplantáció utáni grafttúlélést meghatározó egyik fontos tényező a betegtúlélés, azaz a graft veszteség egyik oka a

beteg működő grafttal való elhalálozása. A transzplantáció utáni halálozás jelentős hányada (38%) cardiovascularis ok miatt következik be. A cardiovascularis szövödmények rizikófaktorai között előkelő helyen szerepel a diabetes mellitus (DM), mely akár transzplantáció előtt, akár azután alakul ki, ugyanolyan rizikót jelent a beteg számára.

Szerzők 290 működő grafttal kontrollált beteg adatait elemzik mind a diabeteses betegek transzplantációja, mind a poszttranszplantációs diabetes mellitus (PTDM) kialakulása szempontjából. 20 esetben történt veseátültetés DM alapbetegség miatt, akiknél a graftvesztést főként a mortalitás határozta meg, a betegek 50%-át 5 éven belül cardiovascularis szövödmény miatt elvesztették. 228 olyan beteg cukoranyag-cseréjét vizsgálták, akik műtét előtt nem voltak cukorbeteg, és immun-suppresszív kezelésükben calcineurin inhibitor (CNI) szerepel.

VIZSGÁLATOK 1,3 és 12 hónappal a transzplantáció után éhomi vércukorszintmérés, cukorterhelés és se-inzulin meghatározás is történt.

EREDMÉNYEK Az első három hónapban a betegek 14%-ánál jelentkezett hyperglykaemia, melynek nagy része reverzibilis, és a szteroid adásával hozható összefüggésbe. Egy évvel a transzplantáció után a betegek 9%-a vált diabetesessé, további 24%-nak pedig csökkent glukóztoleranciája alakult ki. A CNI alapú immun-suppressziós protokollok összehasonlítása során a tacrolimus csoportban gyakoribb volt a diabetes kialakulása (24 vs 7%). Az emelkedett széruminzulinszint a PTDM esetén azt mutatja, hogy ez a II. típusú DM-hoz hasonló, inzulinrezisztenciával járó állapot.

KÖVETKEZTETÉS Cardiovascularis szövödmények rizikóját csökkentendő, a transzplantáció utáni immun-suppresszióban a szteroidot minél hamarabb le kell építeni, illetve PTDM esetén ajánlatos a CNI dózisát csökkenteni, szükség esetén teljesen elhagyni.

29.

Májvárólista 1995–2003

– adatelemzés –

(Poszter)

*Maléth Anikó, Fehérvári Imre, Görög Dénes,
Kóbori László, Járay Jenő*

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

A májtranszplantáció 1995 óta elérhető Magyarországon. A szerzők feldolgozzák és elemzik az 1995 óta májvárólistára került betegeket, és azok sorsát. Feldolgozásukból kiderül, hogy a programszerű májtranszplantáció kezdete óta 494 beteg került májvárólistára, listán elhunytak száma 83 (16,8 %), mely a nemzetközi eredményekkel összevethető. 2003. szeptember 30-ig 159 betegnél 170 májtranszplantáció (közötte 11 retranzplantáció) történt. A listára kerülő betegek száma évről évre növekszik, mely – különösen a 2003-as év eredményeinek tükrében – mutatja, hogy a transzplantáció mint a végstádiumú májbeteg kezelésének egyik lehetséges eljárása, egyértelműen ismertté vált hepatológus körökben.

30.

Vesetranszplantáció utáni rosszindulatú dagantos betegségek

Kincses Zs¹, Asztalos L¹, Szabó L¹, Mazurka B¹,
Lőcsey L²

DEOEC I. sz. Sebészeti Klinika¹,
Euro-Care Magyarország Eü. Szolg. Rt.², Debrecen

Immunszuppresszált transzplantált betegeknél 1–6%-ban fordul elő, de novo daganatos betegség, három-négyszer gyakrabban, mint a hasonló életkorú nem beteg populációban. A tumorok elhelyezkedése alapján más tumorok fordulnak elő transzplantált és más az átlag népességnél. 1991–2003-ig DEOEC I. sz. Sebészeti Klinikán 455 cadaver vese allo-transzplantációt végeztünk. 15 betegnél (9 férfi, és 6 nő) alakult ki malignus betegség. Az átlagéletkor 42,3 év (19–70 év) volt. 2 betegnél Kaposi-sarcoma alakult ki visceralis manifestáció nélkül. 6 beteget basocellularis carcinoma miatt kezeltünk. Mindegyik beteg jelenleg is jól van. Egy vesetumor és egy húgyhólyagtumor alakult ki, de műtét után mindkét beteg jól van. Mindkét gastrointestinalis tumoros betegünket elvesztettük (gyomor és rectum). Egy betegnél uterus, egy betegnél pajzsmirigy-carcinoma alakult ki. Egy betegnél lymphoproliferatív betegség jött létre, de folyamatos gondozás mellett panasz- és tumormentes. A legtöbb beteg hármass immunszuppressziós kezelésben részesült. Rizikófaktoroként vírusfertőzést csupán egy esetben tudtunk igazolni. HLA antígenozissal összefüggést csupán a bőrtumoros betegeknél találtunk. A daganat kialakulása utáni immunszuppresszió változtatása az esetek legnagyobb részében tumorkiújulást nem eredményezett. A pontos és körültekintő gondozás lehetővé teszi a korai diagnózist és hatásos kezelést.

31.

Tüdőtranszplantáción átesett betegek gondozása során szerzett tapasztalatok

Csiszér Eszter¹, Lang György¹, Füzesi Katalin¹,
Petró Judit¹, Peter Jaksch², Czebe Krisztina²

¹Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet¹, Budapest,
Abteilung für Herz und Thoraxchirurgie der Chirurgischen
Universitätsklinik², Wien

Bizonyos tüdőbetegségek végstádiumában a kialakult légzési elégtelenség csak tüdőátültetéssel kezelhető, erre magyar beteg esetén a Bécsi Egyetemi Sebészeti Klinikán kerülhet sor. 2000. május 4., az első betegünk tüdőátültetése óta 10 beteg gondozása történik osztályunkon (négy 21–51 éves férfi, hat 24–58 éves nő). Hatot a közvetlen műtét utáni szakkkal kezdődően követünk, 4 további beteget már a gondozási szakban vettünk át más osztályról, intézetből. Célunk a nagy költséggel külföldön végzett műtét után egységes, az operáló osztály protokolljába is illő gondozás megteremtése és a frissen transzplantált betegek műtét utáni rehabilitációja volt.

252 ambuláns ellenőrző vizitet végeztünk, 43 alkalommal volt szükség kórházi felvételre. A várhatóan leggyakoribb komplikációk közül egy súlyos *Pseudomonas*-sepsist, 16 alsó, 8 felső légúti fertőzős szövődményt, 4 CMV-reaktívációt és 10 rejectiót kezeltünk eredménnyel. 50 tervezett, 1 sürgős ambuláns kontrollra, egy 16 napos kórházi kezelésre került sor az operáló osztályon. Három gondozottunk teljes, kettő rész munkaidőben dolgozik, egy főiskolai tanulmányokat folytatott. Egy beteget vesztettünk el 18 hónappal a műtét után graftelégtelenség miatt. Az operáló osztállyal 250 km távolságból fenntartott nemzetközi együttműködés a tüdőátültetést igénylő betegek konzíliumának jobb előkészítését, a várólistán lévő betegekről a folyamatos tájékoztatást, a transzplantált betegeknél a kontrollvizitekhez szükséges vizsgálatok hazai elvégzését is jelentette.

32.

Pulmonalis fertőzéstől származó súlyos szemészeti szövődmény tödőtranszplantációt követően

Csiszér Eszter¹, Hatvani István², Milibák Tibor³, Dóczy Zsuzsa¹, Bajtai Attila³, Füzesi Katalin¹, Baráth Zoltán¹,
Major Katalin¹

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet¹, Országos Gyógyintézet
Központ², Uzsoki utcai Kórház³, Budapest

Gyulladásos gócból – legyen az bakteriális, vírusos vagy gombás – származó intraocularis septicus metastasis igen ritka, súlyos szövődmény.

Tüdőátültetés után pulmonalis fertőzéstől eredő endophthalmitis miatt két betegünk (24 és 57 éves nő) kényszerültek enucleatio, illetve evisceratio.

A fiatalabbnál *Pseudomonas aeruginosa* sepsis részjelenségeként az eltávolított bulbuszövetből is kitenyészett a kórokozó. Az idősebb betegnél a specimen szövettani vizsgálata specifikus folyamat lehetőségét vetette fel. Az eredmény kézhezvételekor értesítettünk, hogy a korábban végzett bronchoalveolaris lavage-ból *Mycobacterium xenopi* tenyésztett.

Esteismertéseinkkel a szervtranszplantáció után lehetséges ritka szövődményre hívjuk fel a figyelmet.

33.

Lipidperoxidáció változása fluvastatin kezelés után vestranszplantált betegekben

Lőcsey Lajos¹, Seres Ildikó², Asztalos László³,
Dán Anikó⁴, Paragh György²

EuroCare 10. Dialízis Központ¹, DEOEC I. Belgyógyászati², és
I. Sebészeti Klinika³ Kenézy Gyula Kórház Központi Laboratórium⁴

A vestranszplantált betegekben az atherosclerosis, a lipidperoxidáció, a hyper- és dyslipidaemia rizikója növekszik. A

szerzők vizsgálták a lipidszintek, valamint a lipidperoxidáció változását fluvastatin-kezelés után. 32 férfi és 22 nő (átlagéletkor: $42,3 \pm 8,9$ év), hyperlipidaemiás vesetranszplantált beteget kezeltek 40 mg/nap fluvastatinnal. A szerzők meghatározták a szérum összkoleszterin-, triglicerid-, HDL- és LDL koleszterin-, ApoA1- és ApoB-koncentrációkat. Monitorizálták a vese- és májfunkciókat, valamint a szérum paraoxonáz (PON) és nitrogén-monoxid- (NO) aktivitást, valamint a tiobarbiturát-sav reaktív szubsztanciák (TBARs), oxidált-LDL ellenes antitest, homocystein és Cystatin C koncentrációk változását. Már három hónapos fluvastatin-kezelés után szignifikánsan csökkent a szérum összkoleszterin-, LDL- és ApoB-koncentráció ($p < 0,001$). Nem változtak a vese- és májfunkciós paraméterek. Növekedett a paraoxonáz- (PON) aktivitás 124 ± 58 vs 121 ± 75 U/l (ns), a NO aktivitás szignifikánsan csökkent ($92,9 \pm 25,17$ vs $44,9 \pm 6,56$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). A TBARs-koncentráció hasonlóan szignifikánsan csökkent: $0,119 \pm 0,04$ vs $0,085 \pm 0,026$ $\mu\text{mol/l}$, és az oxidált LDL-szintek mérséklése nem volt szignifikáns $77,2 \pm 20,40$ vs $64,9 \pm 17,4$ U/l (ns). A homocystein-szintek csökkenése nem volt szignifikáns $15,46 \pm 5,21$ vs $14,93 \pm 4,72$ $\mu\text{mol/l}$ és a Cystatin C-koncentráció hasonlóan mérséklődtek $2,29 \pm 0,61$ vs $1,85 \pm 0,47$ mg/l. A fluvastatin-kezelés csökkentette a lipidperoxidációt, növelte a PON-aktivitást és szignifikánsan csökkentette az NO-, mérsékelte a TBARs- és ox-LDL-szinteket vesetranszplantált betegekben. A fluvastatin-kezelés csökkentette az atherogenetikus faktorokat, és az endothelfunkció javult, jobb lett. A vérnyomásértékek és a cardialis események mérséklődése nem volt lényegi a fluvastatin-kezelés idejében.

34.

Kell-e szívatültetés Magyarországon?

Bodor Elek, Petrohai Ágnes

SE, Ér-és Szívsebészeti Klinika, Budapest

Szerzők a több mint 11 éves tapasztalataik alapján vetik fel a kérdést, kell-e szívatültetés Magyarországon. Részletesen tárgyalják, kik azok, akiket érdekel ez a sebészi lehetőség és kik azok, akiket nem.

A nemzetközi transzplantációs adatokat is figyelembe véve próbálnak választ adni a címben felvetett kérdésre.

Az elmúlt 11 év során 60 szívatültetés történt a klinikán. A rövid és hosszú távú utánpótlás során 20 beteget veszítettek el. Ezen esetek közül hét alkalommal graftelégtelenség, három késői rejectio és négy malignus folyamat volt a halálok.

A világirodalmi adatok alapján az ötéves túlélés messze jobb, mint a billentyűket érintő koszorúér-megbetegedések eredményei. Bár a belgyógyászati kezelés a várólista halálózását az elmúlt évek során jelentősen csökkentette, a konzervatív kezelés hosszabb távú eredményei nem jók.

Konklúzió: Szívatültetésre szükség van Magyarországon.

35.

A kilégzett levegő nitrogén-monoxid-szintjének vizsgálata tüdőtranszplantált betegekben

Antus Balázs^{1,2}, Csiszér Eszter¹, Czebe Krisztina¹, Horváth Ildikó²

III.sz. Tüdőbelsősztyál¹, Kórélettani Osztály², Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet

A kilégzett levegő nitrogén-monoxid- (NO) szintjének mérése új diagnosztikai eszköz lehet tüdőtranszplantált betegekben a graftot érintő kórfolyamatok felismerésében. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy a légúti infekciók befolyásolják-e a kilégzett NO-szintet funkcionálisan stabil tüdőtranszplantált betegekben.

Vizsgálataink során 9 tüdőtranszplantált betegben mértük ($25 \pm 4,9$ hónappal a transzplantáció után) a kilégzett levegő NO-szintjét (Logan 2000 Analyzer) $15 \pm 1,9$ hónapon át a tervezett, illetve a sürgős ambuláns vizsgálatok alkalmával (~10 mérés/beteg). A fentiek mellett meghatároztuk 12 egészséges önkéntes kilégzett NO-koncentrációját is (kontrollcsoport). A vizsgált időszakban 5 transzplantált betegnél összesen 9 légúti infekciót diagnosztizáltunk. A diagnózist a klinikai és a radiológiai kép, illetve a laboratóriumi leletek alapján állítottuk fel. A betegeket 1 héten át antibiotikus terápiát kaptak.

Az infectio során a kilégzett levegő NO-szintje magasabb volt a panaszmentes időszakban mért alapvonal értékhez viszonyítva ($9,8 \pm 1,7$ vs $5,2 \pm 0,6$ ppb, $p < 0,05$). A gyógyulás után a kilégzett NO-szint az alapvonalra tért vissza. Az alapvonal NO-szint nem különbözött a transzplantált betegek, illetve a kontrollcsoport között ($7,0 \pm 1,2$ vs. $6,0 \pm 0,5$ ppb).

Eredményeink arra utalnak, hogy a légúti infectio során emelkedik a kilégzett levegő NO-szintje, és ez ígéretes módszer lehet a tüdőtranszplantált betegek monitorozása során.

36.

Alexis Carrel: egy rendkívüli ember, a transzplantáció úttörője

Langer Róbert

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

A francia Alexis Carrel, aki Lyonban dolgozta ki máig meghatározó anastomosisteknikáját, a korlátlan lehetőségek hazájában, az Egyesült Államokban teljesítette ki páratlanul kreatív kísérletes sebészi munkásságát. A tavaly 100 éve publikált első mérföldkő a trianguláris varrattechnika volt, melyet számos úttörő műtét követett. 1912-ben Nobel-díjjal jutalmazták tevékenységét, mely felölelte a hasi és mellkasi szervek transzplantációját, az éranastomosisok kidolgozását shuntök és bypassok formájában. Később sem vesztett kreativitásából, és kidolgozta az intratrachealis narcosis kísérletes szinten, megalkotta a mobilis kórház (MASH) fogalmát az I., majd a II. világháború frontviszonyai között.

Továbbá az antibiotikum éra előtt fertőtlenítő oldatot készített, mellyel a sebgyógyulás eredményeit javította, pulsatilis perfúziós pumpája a szívmotor elődje, melyet a repülés úttörőjével Lindbergh-gel dolgozott ki. Maradandót alkotott a szövetkultúrák fenntartása terén thoracalis, mediastinalis műtétei az egyéb kísérletes sebészeti tevékenységével együtt mintegy 50 évvel megelőzték a klinikai alkalmazást. Irodalmi munkásságot is kifejtett a paranormális szociopszichológiai jelenségek kutatásával.

Különc egyénisége és a változó világban nem mindig egyértelmű politikai nézetei sikerei ellenére számos magánéleti konfliktus forrásai voltak, halála körülményei méltatlanok voltak e nagy egyéniséghez.

37.

Vesetranszplantáció egy speciális etnikai csoportban: magyarországi cigányság

, Járay Jenő, Hídvégi Márta

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Retrospektív tanulmány keretében vizsgáltuk, hogy van-e különbség a magyar kaukázusi (A csoport) és cigány (B csoport) népesség között a vesetranszplantáció eredményeit illetően.

1983-tól 2001-ig 1918 transzplantáció történt központunkban (1825 kaukázusi és 93 cigány recipiensnél). A B csoport tagjai fiatalabbak voltak (34 ± 12 vs 42 ± 14 év, $p < 0,01$) és az A csoportban több volt a polycystás alapbetegség (12% vs 3%, $p < 0,025$). A B vércsoport gyakoribb volt a B csoportban (27% vs 19%, NS) az A csoportban pedig gyakoribb volt a diabetes előfordulása (5% vs 1%, ns). Nem volt különbség sem a donor-recipiens HLA egyezésben, sem a műtét előtti PRA-ban. Nem volt különbség a két csoport betegtúlélésében 1, 3, 5 és 10 évvel a transzplantációt követően (98% vs 95%, 90% vs 93%, 85% vs 88% és 74% vs 82%). Azonban az A csoport grafttúlélése szignifikánsan jobb volt, mint a B csoporté 1, 3, 5 és 10 évvel a transzplantáció után (89% vs 77%, 82% vs 66%, 76% vs 54% és 57% vs 34%, valamennyi összehasonlításban $p < 0,01$). A B csoport recipienséinél magasabb volt az akut rejekeciók incidenciája (66% vs 49%, $p < 0,01$), az irreverzibilis akut rejekeciók előfordulása (15% vs 6%, $p < 0,001$), a krónikus rejekeciók esetei (34% vs 18%, $p < 0,001$) és a graftvesztések száma az immunszuppresszióval kapcsolatos non-compliance miatt (5% vs 1%, $p < 0,05$).

Mint azt korábban más nem kaukázusi etnikumokra is leírták (pl. az afro-amerikai népcsoportnál), a magyar cigányság is úgy tűnik, hogy magasabb immunológiai rizikójú és kisebb az esélye a hosszú távú grafttúlélésre.

38.

Az én világom

Langer Róbert¹, Szabó József¹, Rempert Ádám¹,
Reusz György², Sallay Péter², Fülöp Emő³, Járay Jenő¹,
Semmelweis Egyetem, ÁOK Transzplantációs és Sebészeti Klinika¹,
I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika²,
ELTE Kísérleti Pszichológiai Tanszék³, Budapest

A szerzők gyermekrajzokat és véleményeket kértek kis betegeiktől a dialízisről, a gyógyítási lehetőségeiről és mindazokról, melyeket átéltek. A kis betegek véleményét és rajzait videó-showban mutatják be. Úgy orvosok, mint laikusok számára megdöbbentőek azok a vélemények, melyek közül az alábbiakat idézzük:

„A dialízis az, amikor szurkálnak nagy tűvel.”

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

39.

Az új vesém műanyagból van

Szabó József¹, Feszt Tímea Diána¹, Rempert Ádám¹,
Reusz György², Sallay Péter², Fülöp Emő³, Járay Jenő¹,
Semmelweis Egyetem, ÁOK Transzplantációs és Sebészeti Klinika¹,
I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika²,
ELTE Kísérleti Pszichológiai Tanszék³, Budapest

A szerzők 6–18 éves gyerekekkel beszélgettek betegségükről, a krónikus veseelégtelenségről, az új veséjükéről és mindarról, amit átéltek. A gyerekek véleményét videó-showban mutatják be. A gyerekek mondatai elgondoztatóak – mindenki számára, közülük néhány:

„A betegség az, amikor állandóan mászkálni kell vérévelre.”

„Nem dializálnék senkit, hanem gyorsan keresnék új vesét.”

„Az új vesém jó. Mert műanyagból van.”

40.

Prokalcitonin szérumszintjének csökkenése májtranszplantáció után

Fazakas János, Varga Marina, Sárvári Enikő,
Horovitz Péter, Járay Jenő
Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

BEVEZETÉS Jelen tanulmányban a prokalcitonin (PCT) szérumszintjének csökkenését elemeztük májtranszplantáció utáni közvetlen posztoperatív időszakban.

MÓDSZER A gyulladásos reakció paramétereit, májfunkciót, vesefunkciót vizsgáltuk 57 májtranszplantáció során. A méréseket műtét előtt és a transzplantációt követő első öt napon végeztük. Összehasonlítva a posztoperatív PCT-szérumszint csökkenési kinetikáját a PCT felezési idejével, a betegek

ket 3 csoportba soroltuk. Az ultragyorsan csökkenő szérum-szintű betegek: A csoport (n=13), a felezési idő alapján csökkenő szérum-szintű betegek: B csoport (n=25), a felezési időnél lassabban csökkenő szérum szintű betegek: C csoport (n=19).

EREDMÉNYEK A maximális PCT-szérumkoncentráció-emelkedés műtét után 24–48 órán belül alakult ki, szignifikáns különbség csak az első posztoperatív napon volt kimutatható az A csoport vs B csoport között ($p=0,01$). Kizárólag a vese-funkció értékek és az A csoport betegeinek vérkészítmény igénye esetén találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között (se-kreatinin: A csoport vs B csoport, $p<0,01$; se-CN: A csoport vs B csoport, $p<0,04$). Magasabb PCT-vizeletszintek voltak mérhetők az A csoport betegeinél ebben az időszakban (2,2–5 ng/ml).

KÖVETKEZTETÉSEK A vizsgált májtranszplantáltak 23%-ánál a műtét utáni PCT-szérumszintek hirtelen, ultragyorsan csökkentek, párhuzamosan a vese-funkció rosszabbodásával vagy vérzéses szövődémmel. A nem vérző esetekben a PCT (13 kDa) túlzott csökkenése valószínűleg veseeredetű.

41.

60 év feletti donorvesék – 3 időszak összehasonlító elemzése

Végső Gyula, Máthé Zoltán, Péter Antal, Hídvégi Márta,
Járay Jenő, Rempert Ádám, Perner Ferenc
Semmelweis Egyetem, Budapest, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

BEVEZETÉS A veseátültetésre váró betegek és a beültethető szervek donorhiányból adódó számbeli különbsége indokolja, hogy megfelelő feltételek esetén, az „ideálistól” eltérő, ún. marginális, pl. időskorú donorokból is ültessünk át veséket.

CÉLKITŰZÉSünk az volt, hogy a 60 év feletti donorokra vonatkozó, két korábbi, már feldolgozott időszak (I csoport: 1994–1999, II csoport: 1999–2000 szeptembere) eredményeit vessük össze a 2001. január–2002. július közötti periódusával (III. csoport).

MÓDSZER Az adatokat retrospektíve elemeztük.

BETEGEK ÉS EREDMÉNYEK A legfontosabb adatokat tüntetjük fel a 3 csoport sorrendjében.

Donor adatok (Magyarország): idős donorok száma: 40–28–31, donációs arányuk 5,7–10,6–13%, átlagéletkoruk: 63,4–64,5–63,8 év. Szérumkreatinin átlaga: 109–91–94 $\mu\text{mol/l}$. Utolsó óradiuresis átlaga: 473–219–276 ml. Keringéstámogatási igény: 81–85–70%. Systolés vérnyomás átlaga az aortalefogás előtt: 120–125–116 Hgmm.

Recipiens adatok (Budapest): recipiensek száma: 59–30–37, átlagéletkoruk: 49–53–54 év. 60 év feletti recipiensek aránya: 17–33–27%. HLA-mismatch: 3–3–3. Soha nem működő graft aránya: 8,5–0–2,8%. Azonnal működő graft aránya: 46–77–78%. Akut rejectio aránya: 35–36–32%. Szérumkreatinin átlaga (1. hónap végén): 243–230–181 $\mu\text{mol/l}$. 1 éves grafttúlélés: 71–91–92%. 1 éves betegtúlélés: 88–93–97%.

ÖSSZEFOGLALÁS A II–III. csoport adatai az idős donorok arányának növekedését mutatják. Az eredmények javulása látható mind a korai vese-funkció, mind az 1 éves graft- és betegtúlélés tekintetében. A donoralkalmasság pontosabb megítélésére, a korrekt donorkezelésre, a korban jobban egyező recipiens választásra, valamint a CIT-HT csökkentésére való törekvésünk megvalósulását, a sebésztechnika és az immunszuppresszió finomodását látjuk ennek magyarázataként. Az eredmények alapján a „marginális”, 60 év feletti életkort önmagában nem tekinthetjük a donációt kizáró tényezőnek.

42.

Szövődmények a szívtranszplantált betegek utókezelése és gondozása során

Karlócai Kristóf, Kertész Tamás, Engelthaler Gabriella,
Kürthy Levente, Fülöp Tamás, Nényei Zoltán
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Kardiológiai Osztály

1998 januárja óta 42 szívtranszplantáció történt. Ezen betegek műtét utáni utókezelését végeztük, valamint a betegek többségét rendszeresen gondozzuk. 33 beteg él, 9 meghalt. 33 beteg járt gondozásra osztályunkra, közülük 5 halt meg. A gondozás során belgyógyászati-kardiológiai vizsgálat, EKG, laborvizsgálat, gyógyszer-szint mérés, echocardiographia és a meghatározott protokoll szerint az Ér- és Szívsebészeti Klinikán szívizombiopsia történik. A fekvőbeteg-ellátást igénylő betegeket sürgősséggel osztályunkra felvesszük. A betegek infektológiai-hematológiai ellátását a Szent László Kórház és a Transzplantációs Klinika segítségével végezzük.

A 33 betegből 15-nél összesen 21 biopsiával igazolt rejectió epizódot találtunk, ezek többsége gyógyszeres beavatkozást indokolt. Egy betegnél súlyos szívértelenségi tünetek mutatkoztak. A fertőzések közül leggyakrabban a CMV kóroki szerepe volt kimutatható, 11 betegben összesen 14 alkalommal. Parvovírus 2 esetben, RS vírus 1 esetben okozott súlyos klinikai tüneteket. Bakteriális fertőzések közül *E. coli* sepsis 2 betegnél, pneumonia 5 betegnél, tüdőabscessus 1 betegnél, súlyos húgyúti fertőzés 1 betegnél, tonsillitis follicularis ugyancsak 1 betegnél volt igazolható. Pancytopenia 5 betegnél fordult elő, mely az oki beavatkozásokon túl specifikus kezeléssel volt megszüntethető. A malignus betegségek közül 2 tüdő tumor, 1 többszörös agyi lokalizációban fellépő poszttranszplantációs lymphoma és 1 carcinoma labialis igazolódott.

Thromboemboliás megbetegedések sem voltak ritkák. Mélyvénás thrombosis 3 esetben, tüdőembolia szintén 3 esetben, hemiparesissel járó cerebrális embolia 1 esetben fordult elő. Atherosclerosis lokalizált formában a koszorúereken 1 betegnél lépett fel, ami katéteres tágitást igényelt (LAD-PCI), veseartérián ugyancsak 1 betegnél kellett PTA-t végezni. Dif-fúz coronariasclerosis formájában 2 betegnél jelentkezett a krónikus rejectio. Klinikailag jelentős ritmuszavarokat találtunk 3 betegnél: egy esetben kamrai tachycardia, másik esetben katéteres ablatiót igénylő pitvari fibrillóflutter, a harmadiknál köhögéses syncope formájában.

Súlyos és tartós hypertonia – a rutinszerűen alkalmazott antihypertensiv kezelésnek köszönhetően – csak három esetben volt mérhető. 3 betegnél már rövid idővel a transzplantáció után osteoporosis, 1 betegnél lumbalis csigolya fractura keletkezett. 2 betegnél igen magas enzimszintekkel járó rhabdomyolysist találtunk. Ugyancsak 2 betegnél perforáló vérző ulcust mutatott a gastroscopiás kép. Egy beteg átmeneti veseelégtelensége csak 2 hetes haemodialysissal volt megszüntethető.

A szövödmények áttekintése mutatja, hogy a poszt-transzplantációs állapot igen magas morbiditású. A jelentkező kórképek önmagukban is igen súlyosak, de gyakran egy időben több szövödmény is fellép. A mortalitási arány a vizsgált időszakban megfelel a nemzetközi adatoknak, de ez csak gyors, koncentrált és multidiscplináris diagnosztikai munkának és hatalmas költségigényű kezeléseknek köszönhetően nem sokkal magasabb.

43.

A Donor Action program hazai alkalmazásának legújabb eredményei

Borka Péter, Mina András, Tornai Erzsébet, Deme Orsolya, Mihály Sándor, Sáfrány Éva, Borsi József
Hungarotransplant Kht.

BEVEZETÉS A Donor Action program a rendelkezésre álló szervek és a transzplantációra váró betegek számaránya közötti különbség folyamatos növekedésének megállítására, a donorjelentések és a megvalósult donációk gyakoriságának növelésére irányuló nemzetközi kezdeményezés.

ELŐZMÉNYEK A Donor Action program hazai implementálására tett első lépések már az 1990-es évek végén megtörténtek, szélesebb körű alkalmazását a Hungarotransplant Kht. megalakulása tette lehetővé.

MÓDSZER A háromszintű, spanyol mintát követő koordinátori hálózat legnépesebb szintjén működő donációs felelősök munkájának könnyítésére a magyar kórházstruktúra és a hazai jogi szabályozás figyelembe vételével elvégeztük a program testre szabását. Az interneten on-line elérhető „diagnosztikus fázis” eszközeit magyar nyelvre fordítottuk, és a jelenleg aktív 27 donációs felelős számára biztosítottuk a hozzáféréshez szükséges felhasználóneveket és jelszavakat. A „Kérdőív” (Hospital Attitude Survey) és a „Kórlapszemle” (Medical Records Review) on-line kitöltéséhez szükséges elemeket a program fordítási moduljának segítségével, kifejezősenként fordítottuk. Az útmutatókat, help funkciókat és leírásokat a hagyományos módon ültettük át magyar nyelvre, miközben a hazai sajátosságok érvényesítése érdekében a nemzetközi munkacsoport és a számítástechnikai háttérrel adó cég munkatársaival állandó kapcsolatot tartottunk fenn. Ezzel a program egészét érintő kritikai észrevételek foganatosítása is lehetővé vált, ezáltal hozzájárulva a program egészének folyamatos fejlesztéséhez is.

EREDMÉNYEK A 16 önkéntes vagy megbízásos donációs felelős a nyár folyamán, még a kérdőívek előző verziójának alkalmazásával végzett adatgyűjtést, a július elsejével induló

budapesti donációs felelősi kör 11 résztvevője pedig az új program alkalmazásával mérte fel kórházában a donáció-transzplantáció támogatottságát, illetve a donációs potenciál és gyakorlat között lévő különbség mértékét és okait.

MEGBESZÉLÉS Szerzők az ország bevont kórházai adatainak elemzésével mutatják be a Donor Action programban rejlő donációt befolyásoló tényezőkre irányuló diagnosztikus lehetőségeket azzal a céllal, hogy kiterjesszék azoknak a kórházaknak a körét, ahol a program elérhető és alkalmazásával a donorok és az átültethető szervek száma emelkedhet.

44.

„Versenyfutás az idővel?” – Időfaktorok mérése a transzplantációs riadó alatt

Deme Orsolya, Tornai Erzsébet, Mihály Sándor, Sáfrány Éva, Borka Péter, Borsi József
Hungarotransplant Kht.

A donorgondozás alatt eltelt idő a donáció sikeres megvalósulását, valamint a későbbi szervfunkciókat egyaránt befolyásolja. A jó graft túlélés érdekében minden transzplantációs team célja a cadaver donorokból – az egyéb tényezőket figyelembe véve – a lehetséges legrövidebb időn belüli szervkivétel.

A vizsgálat célja a transzplantációs riadó alatt mérhető egyes időtényezők elemzése.

A szerzők 2003. első félévében megvalósult magyarországi szervátültetési riadókat vizsgálják, az átlagos teljes szervezési, donorgondozási, agyhalott gondozási idő, valamint az agyhalálészlelés és a donorjelentés között eltelt idő kiszámításával.

A felmérésben összehasonlításra kerülnek a magyarországi transzplantációs régiók, az egyszerv kivételével, valamint multiorgan kivétellel járó donációk. Bemutatásra kerül, hogy lerövidíti-e az agyhalál megállapításához szükséges megfigyelési időszakot a műszeres vizsgálattal történő kiváltás.

Felmérésünkben egy új, eddig nem vizsgált terület eredményeit mutatjuk be, mely tájékoztatásul szolgál a transzplantációban résztvevő összes szakember számára. A szerzők célja az adatok jövőben is folytatandó monitorozása.

45.

„Ólomsúly ül a lelkeken...” Szervdonáció és hozzátartozói tiltakozás

Kabai Krisztina, Tornai Erzsébet, Mihály Sándor, Borsi József
Hungarotransplant Kht.

A Hungarotransplant működésének másfél éves periódusát megvizsgálva láthatjuk, hogy a donációk meghíúsulásának egyik oka a család elutasító magatartása volt. Bár az explantáció törvényi szabályozása világosan definiált, mégis akadnak gondok.

Szerzők adott donációs helyzetben követik végig a lehetséges hozzátartozói reakciókat. Rávilágítanak a donort gondozó orvos és a család interakcióinak kritikus pontjaira. Ismertetik a tiltakozás leggyakoribb okait. A centrum koordinátorok donor menedzseléskor ott vannak a kórházban, a helyszínen szembe-sülnek a szituációval, gyakorlati tapasztalataikkal segíthetnek az aneszteziológusoknak és donációs felelősöknek. Alternatívát kínálnak a felmerülő konfliktushelyzetek megfelelő kezelésére: Hogyan vessük fel a donáció lehetőségét? Mik legyenek a közlés lépései? Hogyan nyerjük el a család hozzájárulását? Mindezeket áttekintve talán nem érzi majd úgy az intenzív osztályon dolgozó orvos, hogy kilátástalan helyzetben van, amikor egy esetleges negatív hozzáállással találkozunk, hanem megpróbálja felkutatni az okot, segíteni tud a családnak és megvalósítható lesz a donáció.

A valódi megoldásban fontos szerepe van a lakosság megfelelő felvilágosításnak, a szervkivétellel kapcsolatos információk torzításmentes közreadásának. A pozitív társadalmi donációs szemlélet kialakításához partnerül kell hívni az írott és az elektronikus médiát, valamint a szervátültetettek szövetségeit is. Hivatkozhatunk a spanyol példára, ahol ez már megvalósulni látszik: ott a donációs ismereteket már az iskolarendszeren belül megkapják a tanulók. Érdemes lenne ezen hazai viszonylatban is elgondolkodni.

46.

Kérdőíves felmérés a szervtranszplantációról

Nagy Zsolt, Husztik Péter, Borka Péter, Tornai Erzsébet
Sáfrány Éva, Mihály Sándor, Deme Orsolya,
Czibalmos Ágnes, Borsi József
Hungarotransplant Kht.

A Hungarotransplant Kht. koordinálásával a szerzők kérdőíves felmérést végeznek a lakosság, az orvosok, az egészségügyi dolgozók, egyetemisták körében. A program része az interneten kitölthető, anonim, azonnali egyedi értékelést adó kérdőív is (www.kerdoiv.htp.hu). A felmérés céljai:

1a. Megismerni a lakosság véleményét, feltárni a transzplantáció támogatottságát, akadályait, a döntési folyamat állomásait, a családi, kisközösségi kommunikáció nehézségeit.

1b. Az egészségügyön belül felmérni ugyanezen szempontokat, kiegészítve a szakmai követelményekkel, elvárásokkal.

2. Nem titkolt cél volt az is, hogy a kitöltő ismereteket kapjon a traszplantációs folyamatról, a jogi szabályozásról, a szerv felajánlásáig vezető út nehézségeiről.

A kérdőív a nemzetközi tapasztalatokat felhasználva, a Donor Action kérdőívet integrálva készült el, természetesen a hazai viszonyokhoz adaptálva. A lakosság számára rövidebb, az egészségügyi dolgozók számára szakmai résszel kiegészítve hosszabb kérdőív került kialakításra. Az adatfeldolgozást megkönnyítendő a kérdőív válaszait egyedi vonalkódok jelölik. Az adatbevitelt speciális szoftver segíti, mely azonnali ellenőrzéseket is végez. A kapott válaszokat egyedileg és csoportokban rendezve előre meghatározott módszer alapján értékelik. A pilot után jelenleg folyik a tényleges adatfelvétel a

háziiorvosi rendelőkben, kiválasztott szakrendelőkben, kórházi osztályokon a paciensek és az egészségügyi dolgozók bevonásával. A felmérés előzetes értékelése kb. 80% adatfeldolgozási szintnél elkészült. Az eredmények reálisan mutatják a transzplantációval kapcsolatos attitűdöt és az ismeretek szintjét.

47.

A donorgondozás költségeinek vizsgálata az Intenzív Osztályon

(Előadás/ Poszter)

Tornai E¹, Csomós Á², Mihály S¹, Borka P¹, Borsi J.¹
Hungarotransplant Kht.¹
Markhot Ferenc Megyei Kórház² KAIBO

A többszervi donációk számának növekedésével előtérbe kerültek a donorgondozással kapcsolatos egészségügyi költségek. Előadásukban a szerzők elemzik a 2002. év 57 intenzív osztályáról jelentett 167 megvalósult cadaver donáció donorköltségeinek alakulását és a költségek szerkezeti összetételét is.

A szerzők az intenzív osztályon felmerült költségeket az ún. költségblokkos csoportosítás szerint összegezték. A módszer szerint az Intenzív Osztályok költségeit 6 csoportba lehet felosztani, melyek közül változó költségek a diagnosztika (radiológia, laboratórium) és a fogyóeszközök (gyógyszerek, egy-szerhasználatos anyagok, vérvérvények). Ezek azok, melyek a donor-gondozás kapcsán többletként jelentkeznek. A vizsgálati időszak az agyhalál megállapításától a szervkivétel-ig eltelt időt foglalta magába. Az intenzív osztályos betegek alapköltségét a septicus betegek egy ápolási napra jutó költsége adta meg.

Az agyhalál beálltától a szervkivétel-ig eltelt idő a 2002. évi donorjelentések alapján átlag 956 perc volt. A septicus betegek egy ápolási napra jutó betegellátási költsége az intenzív osztályon 2001-ben átlag 81 200 Ft volt, ezzel szemben a donorgondozás, átlagos gondozási időre jutó költsége 33 956 Ft.

48.

A donációs aktivitás jellemzői Magyarországon

(Poszter)

Sáfrány Éva, Tornai Erzsébet, Mihály Sándor, Deme Orsolya, Borka Péter, Borsi József
Hungarotransplant Kht.

Szerzők beszámolnak a Hungarotransplant Kht. eddigi működése során szerzett tapasztalataikról, különös tekintettel a donációs aktivitás továbbá a meghiúsult donációk és be nem ültetett szervek külön-külön feldolgozott és elemzett jellemzőiről.

A részletes donációs és transzplantációs aktivitást a 2002. január 1– december 31. és a 2003. január 1 – augusztus 31-ig terjedő időintervallumban jelentett összes donor paramétereinek figyelembevételével kialakított viszonyszámok alapján elemeztük, különös tekintettel az egyes szervek utilizációs jellemzőire:

	2002. jan 1- dec 31.	2003. jan. 1- aug. 31.
Összes donorjelentés:	219	151
Meghiúsult donáció:	23%	32%
Megvalósult donáció:	76%	67%
Máj szempontjából:	10%	22%
Szív szempontjából:	5%	6%
Pancreas szempontjából:	4%	5%
Tüdő szempontjából:	11%	10%
Vese szempontjából:	89%	95%

Bemutatjuk az összes megvalósult donációhoz képest a szervbeültetések számát és arányát, valamint az átültetésre visszautasított szervek megoszlását. Ismertetjük a fel nem ajánlott szervek jellemzőit az alkalmatlanság okainak megjelölésével. Ezen túlmenően bemutatásra kerülnek a meghíúsult donációk, a meghíúsulásuk okai szerint csoportosítva. Összehasonlítjuk a fenti paramétereket és változásaikat 2002. és 2003. vonatkozásában.

Célunk az adatok folyamatos monitorozása annak érdekében, hogy a donációban és transzplantációban részt vevő szakemberek és laikusok számára egyaránt reálisan megítélhetőek legyenek a donációs és transzplantációs aktivitás számszerű jellemzői és a folyamatok tendenciája.

49.

Donáció, transzplantáció, információ

*Borsi József, Borka Péter, Tornai Erzsébet, Mihály Sándor,
Deme Orsolya, Sáfrány Éva, Mina András
Hungarotransplant Kht.*

A szervátültetés létfontosságú szervek végstádiumú működési elégtelenségének egyetlen hatékony, megalapozott gyógyító eljárása, melynek köszönhetően a transzplantált betegek hosszú távú, jó életminőségű túlélésre számíthatnak. Az európai országok többségében a transzplantációk számának elsődleges korlátja az átültethető szervek száma. Ugyanakkor az is elmondható, hogy a meghatározó joghelyzettől (opting in vagy opting out) függetlenül, a donáció folyamata számos olyan önkéntes elemet tartalmaz, mely végsősoron befolyásolja a donációk mennyiségét. Általában véve, az intenzíves orvosok és szakszemélyzetnek nincs olyan kötelezettsége, vagy pedig ez a kötelezettség nem kikényszeríthető, hogy a lehetséges donort a nemzeti szervcsere szervezetnek jelentsék. Másfelől, a jogi helyzettől függően, a lehetséges donor ill. hozzátartozói részéről is meghatározó az önkéntesség. A donációs hajlandóságot jelentősen befolyásolja a donáció és transzplantáció társadalmi megítélése, az erről kialakult közvélekedés, társadalmi elfogadottság. Ahhoz, hogy a donációk száma emelkedjen, alapvető fontosságúnak tűnik, hogy a megfelelő célcsoportok megfelelő információt kapjanak a donációval és transzplantációval kapcsolatban. Mivel a donáció és transzplantáció az ún. nem konvencionális kezelések kategóriájába tartoznak, az élet és halál határmezsgyéjén tevékenykedve, számos etikai és filozófiai kérdést érintve – a területről szóló információ átadás különös körülményt igényel. Ezen a téren szükséges a célcsoportok gondos meghatározása, továbbá a célcsoportra szabott információs stratégia kialakítása.

Szerzők összefoglalják különböző európai országok a donációval és transzplantációval kapcsolatos információs stratégiájának fontos elemeit, prioritásaikat és az ezt megalapozó vizsgálati háttérrel. Bemutatják a Hungarotransplant Kht. információs és kommunikációs programját, mely minden bizonnyal jelentős szerepet játszott a magyarországi donációs és transzplantációs program számszerű jellemzőinek javulásában.

Társasági hírek

A Magyar Hypertonia Társaság hírei

REGIONÁLIS HYPERTONIA NAP ÉS CSALÁDORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS

A Magyar Hypertonia Társaság, a Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Hypertonia Centrum és a Családorvosi Tanszék tudományos továbbképző konferenciát szervez:

„A hipertonia diagnosztikájának és korszerű kezelésének aktuális gyakorlati kérdései” címmel.

A rendezvény célja a 2003-as európai, amerikai és a 2003 decemberében megjelenő hazai ajánlásokon alapuló, átfogó, kereszt-metszeti kép nyújtása a hypertoniáról, a terápia gyakorlati kérdéseit fókuszba állítva.

A tudományos továbbképző konferenciát ajánljuk családorvos, belgyógyász, rezidens, kardiológus és nephrológus kollégáknak.

A rendezvény helye:

Debreceni Egyetem OEC, Elméleti Tömb

A rendezvény ideje:

2004. január 31. (szombat)

A rendezvény szervezői:

Dr. Páll Dénes egyetemi adjunktus,
DE OEC I. sz. Belklinika

Prof. Dr. Ilyés István egyetemi tanár,
DE OEC Családorvosi Tanszék

Részvételi díj:

nincs, de előzetes jelentkezés az ebéd miatt szükséges

Akkreditációk:

Családorvosi Továbbképzés: 20 pont

MHT - Hypertonológus képzés: 1 pont

DE OEC - Ph.D. képzés: 0,4.

További információ

Dr. Páll Dénes
DE OEC I. sz. Belklinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Tel.: 52/414-227, 30/9-657-913
E-mail: palid@freemail.hu

Program

A HYPERTONIA DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS KORSZERŰ KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS GYAKORLATI KÉRDÉSEI

I. A hipertonia epidemiológiája,
diagnosztikája
(09.00–10.10)

Dr. Szegedi János osztályvezető főorvos, Nyíregyháza
A hipertonia epidemiológiája, a szűrés és gondozás jelentősége

Dr. Kurta Gyula osztályvezető főorvos, Berettyóújfalu
Hogyan diagnosztizáljunk szekunder hypertoniát?

Dr. Barna István egyetemi docens, Budapest
*Az ABPM szerepe a hipertonia diagnosztikájában, terápiájában
és prognosztikájában*

II. A hypertonia kezelése (10.30–12.20)

Prof. dr. Kakuk György egyetemi tanár, Debrecen
A hypertonia nem gyógyszeres kezelése

Dr. Páll Dénes egyetemi adjunktus, Debrecen
A diureticumok és a béta-blokkolók helye és szerepe a hypertonia kezelésében

Dr. Kiss István osztályvezető főorvos, Budapest
A kalciumcsatorna-blokkolók helye és szerepe a hypertonia kezelésében

Dr. Ábrahám György egyetemi docens, Szeged
A renin-angiotensin rendszerre ható gyógyszerek helye és szerepe a hypertonia kezelésében

Dr. Jenei Zoltán egyetemi adjunktus, Debrecen
Az egyéb vérnyomáscsökkentők helye és szerepe a hypertonia kezelésében

III. A hypertonia komplex megközelítése (13.10–14.20)

Prof. dr. De Châtel Rudolf egyetemi tanár, Budapest
Kockázatkezelés hypertóniában

Prof. dr. Farsang Csaba egyetemi tanár, Budapest
Szükséges-e a guideline-ok módosítása az új vizsgálatok tükrében?

IV. A hypertonia kezelése speciális állapotokban (14.35–16.00)

Prof. dr. Paragh György egyetemi tanár, Debrecen
A hypertonia kezelése metabolicus szindrómában

Dr. Czuriga István főorvos, Debrecen
A hypertonia kezelése szívelégtelenségben és ischaemiás szívbetegségben

Dr. Fölesdi Béla egyetemi docens, Debrecen
A hypertonia és a perioperatív kockázat

Dr. Csiky Botond egyetemi adjunktus, Pécs
A renalis hypertonia kezelése

V. Tesztvizsga (16.00–16.15)

Data Sciences International nevű cég örömmel teszi közzé, hogy folyamatos oktatási támogatási programot indított. Oktatási támogatást nyújtunk világszerte kiemelt és közismert egyetemek részére telemetriás rendszerek kutatási és oktatási célú beszerzéséhez. A *Data Sciences International Oktatási Támogatást Beültethető Telemetriás Élettani Monitorozáshoz* olyan kiemelkedő egyetemek nyerhetik el, melyektől tudományos eredményeik alapján jelentős hozzájárulás várható a telemetriás kutatás és oktatás hasznosításával a tudomány és az oktatás fejlődéséhez.

Jelen pályázati ciklusban *Dr. Hamar Péter* nyerte el az oktatási támogatást folyamatban lévő kutatásainak elősegítésére. *Dr. Hamar Péter* kutatásaitól a telemetria értékes hasznosítása várható a tudomány fejlődésének szolgálatában.
2003. április 16.

Data Sciences International is pleased to announce it has initiated an ongoing educational grant award program. Selected noted universities and colleges around the world will be awarded educational grants to support their acquisition of telemetry systems for research and for use in academic course curricula. A series of *Data Sciences International Educational Grants for Implantable Telemetric Physiological Monitoring* are being made to prominent universities on the basis of the merit of their anticipated contribution with telemetry research and course instruction to advancing science and education.

An educational grant in this series has been awarded to *Dr. Peter Hamar* at the Semmelweis University to support his ongoing scientific research program. *Dr. Peter Hamar's* continued research is anticipated to make valuable use of telemetry in contributing to the advancement of science.

April 16, 2003.

MEGHÍVÓ

*A Magyar Kísérleti és Klinikai Farmakológiai Társaság,
a Magyar Hypertonia Társaság,
a MKT Aritmia és Pacemaker Munkacsoportja és
a Magyarországi Református Egyház Mosdósi Tüdő-
és Szívkórháza
Kardiológia Osztálya*

2004. június 4-én (pénteken)

3 M

*(„Fejezetek a cardiovascularis klinikai farmakológiából.
Arrhythmia és hypertonia
Mit? Mikor? Miért?”)
szimpóziumot szervez.*

A rendezvény helye:

Mosdós, Tüdő- és Szívkórház Előadóterme

Szimpóziumunk családorvosok, szakorvos jelöltek és szakorvosok részére is kreditpontoszerző tanfolyamnak minősül.

Mosdós, 2003. augusztus 22.

Prof. Dr. Farsang Csaba
tanszékvezető egyetemi tanár
a Magyar Kísérleti
és Klinikai Farm. Társ. elnöke

Dr. Rostás László
megyei kard. szakfőorvos
a helyi szervezőbizottság
elnöke

JELENTKEZÉSI LAP

2004. június 4-én MRE Mosdósi Tüdő- és Szívkórházában megrendezésre kerülő 3M szimpóziumra

Név:
Orvosi pecsétszám:
Munkahely:
Levelezési cím:
Telefon/fax:

Szimpóziumon	részt veszek	nem veszek részt
Ebédet	kérek	nem kérek

A regisztrációs díj: 2004. március 31-ig 1500,- Ft/fő
ezt követően 3000,- Ft/fő

Fizetési módok:

- bankátutalással:
MRE Mosdósi Tüdő- és Szívkórháza, Kardiológiai Osztály
számlaszám: 11743002-2017579100000000

- postai csekken:
MRE Mosdósi Tüdő- és Szívkórháza, Kardiológiai Osztály
7257-Mosdós, Petőfi u. 4.

- helyszínen készpénzben

Kérjük, az átutaláson, illetve a csekken tüntesse fel saját és a szimpóziumunk nevét („3M”).

....., 2004. hó nap

.....
aláírás

Tudományos program

9.30 **Megnyitó**

Elnökség:

Dr. Gyenesei István Somogy Megyei Közgyűlés elnöke
Prof. dr. Gyurkovits Kálmán kórházigazgató főorvos
Dr. Koncz Gábor megyei tisztifőorvos
Prof. dr. Papp Gyula akadémikus
Dr. Rostás László megyei kardiológus szakfőorvos

10h **Tudományos program**

I. Üléselnök: *Prof. dr. de Châtel Rudolf, Prof. dr. Papp Gyula akadémikus, Dr. Zámolyi Károly*

- | | |
|---|---|
| 1. <i>Dr. Rostás László</i> (Mosdós): | Cardiovascularis betegségek Somogy megyében |
| 2. <i>Prof. dr. Farsang Csaba</i> (Budapest): | Vérnyomáscsökkentés farmakológiai módszerei |
| 3. <i>Prof. dr. Papp Gyula</i> akadémikus (Szeged): | Antiarrhythmias szerek mechanizmusa |

II. Üléselnök: *Prof. dr. Farsang Csaba, Prof. dr. Tenczer József*

1. *Prof. dr. de Châtel Rudolf* (Budapest): Mikor melyik antihypertensivumot adjuk?
2. *Dr. Zámolyi Károly* (Budapest): Mikor melyik antiarrhythmicumot adjuk?

Vita

Ebéd

III. **Cardiovascularis prevenció szempontjai**

Kerekasztal: *Prof. dr. Jánosi András (moderátor), Dr. Alföldi Sándor, Dr. Nagy Viktor, Prof. dr. Sonkodi Sándor, Dr. Zámolyi Károly*

- | | |
|---|--|
| <i>Dr. Nagy Viktor</i> (Budapest): | Vérnyomáscsökkentés |
| <i>Dr. Alföldi Sándor</i> (Budapest): | A vérnyomáscsökkentés differenciált gyógyszerekkel |
| <i>Prof. dr. Sonkodi Sándor</i> (Szeged): | felkért hozzászólás |
| <i>Dr. Zámolyi Károly</i> (Budapest): | felkért hozzászólás |

IV. **A ritmuszavarok „hibrid” kezelése**
Hogyan befolyásolják a gyógyszerek a pacemaker és az ICD működését?

Kerekasztal: *Prof. dr. Tenczer József (moderátor), Prof. dr. Borbola József, Dr. Merkely Béla, Dr. Tomcsányi János*

V. Üléselnök: *Prof. dr. Farsang Csaba, Prof. dr. de Châtel Rudolf*

1. *Prof. dr. Nagy Lajos* (Pécs): A hypertonia terápia irányelvei a családorvosi gyakorlatban
2. *Dr. Jóna Gabriella* (Veresegyház): Irányított betegellátási modell a hypertoniás betegek ellátásában.

Vita

Tesztek kitöltése

Sajtkóstoló

A Magyar Nephrologiai Társaság hírei

IX. Debreceni Nephrologiai Napok 2004. május 26-29.

Tervezett témák: Új elméleti ismeretek a nephrologiában, a klinikai nephrologia (felnőtt és gyermek), a dialízis- és a transzplantáció (vese, máj, csontvelő) aktualitásai, új eredmények a diabetológiában, a vese védelme diabetesben és hypertoniában, haladás a hypertonia kezelésében, lipidanyagcsere vesebetegségekben, vasculitisek, glomerulopathiák, húgyúti infekciók, súlyos tubularis kórképek

Ajánlott: belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, családorvos, rezidens kollégák és Ph.D. képzésben résztvevők számára.

Akkreditáció:

Orosoknak: 35 kreditpont

Ph.D. hallgatóknak: akkreditációra előterjesztve (az előző évben 0,5 kreditpont)

Dializáló nővéreknek: akkreditációra előterjesztve (az előző évben: 30 kreditpont)

A konferencia és a kiállítás ideje, helye: 2004. május 26-29., DEOEC Elméleti Tömb

A tanfolyam díja:

2004. április 15-ig történő jelentkezéssel és befizetéssel: **12 900,-Ft**

Határidő után: 15 000,-Ft

Kísérőknek: **12 900,-Ft**

Határidő után: 15 000,-Ft

Nővéreknek: **9 500,-Ft**

Határidő után: 11 000,-Ft.

Ebéd: 950,-Ft/fő/nap

Debreceni Egyetem (a volt Kossuth Lajos Tudományegyetem) Központi Étkezője (Debrecen, Egyetem tér 1.)

A regisztrációs díj befizetése az alábbiakra jogosít:

Szakmai programok (május 26-29.)

Szakmai verseny (május 29.)

Tanfolyamzáró teszt (május 29.)

Fogadás (május 26.)

Hangverseny (május 27.)

Grill-party (május 28.)

A DNN helyszínének térképe (postázzuk)

Kongresszusi táska, névkitűző, ruhatár

Részvételről szóló igazolás

Kedvezményes szállás és étkezés

Jelentkezés:

A végleges szakmai program megtekinthető (2004. március 1-től): www.dote.hu/nephrology

Az innen letölthető regisztrációs lapot az alábbi címre kérjük postázni.

Amennyiben nyomtatott programfüzetet és regisztrációs lapot kér, azt az alábbi címen vagy mail-ben kérjük jelezni: karpati@ibel.dote.hu.

Cím: IX.. Debreceni Nephrologiai Napok

Dr. Kárpáti István

Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.

Befizetés: A konferencia teljes részvételi költségét (a tanfolyam díja + szállás + ebéd) kérjük a szervező iroda bankszámlájára átutalni (CITIBANK 10800014-20000006-10061583 – Club Service Kft.), vagy az Ön kérésére elküldött csekken befizetni. Regisztrációja akkor válik érvényessé, ha 2004. április 15-ig a befizetett teljes részvételi költség a szervező iroda bankszámláján megjelenik.

Szállás:

*Grand Hotel Aranybika**** (90 szoba)
4025 Debrecen, Piac u. 11-15. sz.
Tel: (52) 508-600

*Civis Hotel Kálvin**** (40 szoba)
4026 Debrecen, Kálvin tér 4
Telefon: (52) 418-522

*Debreceni Postás Üdülő-Hotel**** (30 szoba)
4032 Debrecen, Nagyerdei krt 66
Telefon: (52) 412-044

2 ágyas szoba (ha 2 fő veszi igénybe) svédasztalos reggelivel 8 250,-Ft/fő/nap (16 500,-Ft/szoba)

1 ágyas szoba svédasztalos reggelivel 12 500,-Ft/nap

A szoba ára az alábbi szolgáltatásokat tartalmazza:

Svédasztalos reggeli. Az Aranybikában: fürdő, hidromasszázs, szauna és a kondicionáló terem használata.

A helyfoglalásnak az a feltétele, hogy a jelentkezési lapot legkésőbb *április 15-ig* küldje vissza.

2 ágyas szoba használata esetén kérjük *szobatársát* megnevezni.

A szállásokat a beérkezési sorrend alapján tudjuk biztosítani.

Regisztráció:

2004. május 26-án 7.00–8.30 között a befizetés igazolása leadásával a helyszínen történik

(DEOEC Elméleti Tömb, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.)

A részvételtől szóló igazolásokat a *tanfolyam végén* – a kongresszusi táskában elhelyezett információs lap leadásával egyidejűleg – a regisztrációs irodában vehetik át.

Tesztírás:

Versenytiszt: május 29. (szombat), 8.00

Az első öt helyezett jutalomban részesül. A díjátadás a tanfolyam végén lesz.

Tanfolyamzáró teszt: A tanfolyam végén 20 kérdésből álló tesztet kell megoldani.

Információk a konferencia résztvevőinek: (regisztráció, szállás, étkezés, kulturális programok)

Club Service Kft.

Patak völgyi Éva irodavezető

4024 Debrecen, Kossuth u. 3. II/5.

Tel: (52) 522-222, Fax: (52) 522-223, (52) 522-224, mobil: 06-30-326-48-68

E-mail: clubservice@clubservice.hu

Információk az előadóknak és a kiállítóknak:

Dr. Kárpáti István és Pápai Zsuzsanna

Tel./Fax/üzenetrögzítő: (52) 413-653

E-mail: karpati@ibel.dote.hu

A szakmai programokon kívül számos szórakoztató és kulturális rendezvénnyel szeretnénk az idei kongresszust is emlékezetessé tenni.

Szeretettel várunk minden érdeklődő kollégát a legnagyobb hazai nephrologiai rendezvényen!

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 szakszerűségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometria szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőségek 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 szerzői tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír idősrésze érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének felelnek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. 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 (címodal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címodallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címodal 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 el-

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

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalomával 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 (alaputatással, 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
