

Alapító elnök:
FARSANG CSABA

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

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

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih 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

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):1–64.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Diureticus terápia. 2. Diureticumok alkalmazása 3
The treatment with diuretics. 2. Theory
Radó János
- Egészséggel kapcsolatos életminőség és krónikus veseelégtelenség 20
Quality of life and end-stage renal disease
Barótfi Szabolcs, Novák Márta, Mucsi István

PREVENCIÓS IRÁNYELVEK / GUIDELINES FOR PREVENTION

- Útmutató a kontrasztanyagok vesekárosító hatásának megelőzésére 30
Guidelines for the prevention of contrast media-induced nephropathy
Haris Ágnes, Nagy Judit, Mátyus János

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Alvászavarok és következményeik krónikusan dializált betegek körében 34
Sleep disorders and their consequences in patients on maintenance haemodialysis therapy
Molnár Miklós Zsolt, Novák Márta, Réthelyi János, Vámos Eszter
Csépanyi Gábor, Tompa Györgyi, Ambrus Csaba, Marton Adrienn, Mucsi István

ELEKTROLITTANULMÁNYOK / ELECTROLYTE STUDIES

- Elektrolit-rendellenességek differenciáldiagnosztikája. Metabolikus alkalosis 43
Differential diagnosis of the electrolyte abnormalities. Metabolic alkalosis
Haris Ágnes, Polner Kálmán, Arányi József

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

- Sikeres gyermek vesetranszplantáció alsó húgyúti fejlődési rendellenesség megoldását követően 49
Successful renal transplantation after correction of lower urinary tract congenital abnormality
Szabó József, Verebély Tibor, Tóth András, Járay Jenő, Rempert Ádám
Sallay Péter, Reusz György
- Thyreotoxikus periodikus paralysis 53
Thyrotoxic periodic paralysis
Molnár Szabolcs, Dudás Mihály, Pocsay Gábor

KONGRESSZUSI HÍREK, MEGHÍVÓK 56

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK 60

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 7. évfolyamának (2003) kumulatív tartalma 62

Diureticus terápia. 2. Diureticumok alkalmazása

The treatment with diuretics. 2. Theory

Radó János

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):3–19.

ÖSSZEFOGLALÁS A thiazid vegyületeket (hydrochlorothiazid, chlorthalidon) essentialis hypertóniában, a lehető legkisebb hatásos adagban (6,25–12,5–25 mg/nap) célszerű adnunk, indapamid SR-ből 1,5 mg is elég. Ezen gyógyszerek képesek a hypertóniával járó „ér remodelling” és cardiovascularis rendellenességek, a stroke, balszív-hypertrophia, szívelégtelenség, nephropathia megelőzésére, illetve megfordítására. Újabban a spironolacton indikációs területe a kardiológiában kiszélesült, az antifibroticus hatásának felismerése következtében. Ezért a spironolacton tartós adagolásban adható ACE-gátló és béta-blokkoló mellett, de a hyperkalaemia veszélye miatt be kell érni igen alacsony (napi 25 mg) adagokkal. Májcirrrosisban a diureticumok maximális hatása kb. egytizedére csökken, ezért a kezelés fő stratégiája a diureticumok napközbeni sűrűbb alkalmazása, és ha a diureticumok kombinációja merül föl, a sorrend: 1. káliummegtakarító diureticum, 2. thiazid vegyület, 3. kacsdiureticum. Manapság az oedemával és hypertóniával járó krónikus veseelégtelenséget és a nephrosis-szindrómát, valamint néhány, nem túl gyakran előforduló vesekórképet, illetve elektrolit-rendellenességet (nephrogen diabetes insipidus, renalis tubularis acidosis, hypercalcuria, hypercalcaemia, hyperkalaemia stb.) kezelünk diureticumokkal. Vesebetegségben a káliummegtakarító vegyületekkel nagyon óatosan kell eljárni, különösen, ha a beteg diabetesben is szenved és bizonyos más gyógyszerekkel (ACE-gátlók, ARB-k, béta-blokkolók, indometacin, heparin, lithium, cyclosporin) is kezelik. A diureticus terápia mára sok betegséget átívelő, igen kiterjedten használt kezelésmóddá vált, elismerten életmentő és életmehosszabbító céllal, mely biztonságos azoknak a tapasztalt kezében, akik a fortélyait ismerik.

Kulcsszavak: diureticumok essentialis hypertóniában, diureticumok szívelégtelenségben, diureticumok májcirrrosisban, diureticumok vesebetegségben

Levezézési cím:

Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós utca 25.

RÖVID TARTALOM

Hypertonia
Szívelégtelenség
Májcirrrosis
Vesebetegségek
Nephrosis-szindróma
Diureticumok a művesekezeltben
Egyéb betegségek
Irodalom

SUMMARY Thiazide compounds (hydrochlorothiazide, chlorthalidone) should also be given in the lowest effective doses (6,25–12–25 mg per day), the dose of indapamide SR is 1,5 mg. The administration of these drugs are justified by the observations that they are capable of preventing and reversing the vascular remodeling and cardiovascular abnormalities, stroke, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, nephropathy associated with the hypertensive disease. Recently, the indication of spironolactone has been broadened, as a consequence of the recognition of its antifibrotic effect. Therefore, spironolactone can be given on a long-term basis even in combination with ACE inhibitor as well as beta-blocking drugs, but only in low doses (daily 25 mg) to avoid dangerous hyperkalaemia. In ascitic liver cirrhosis the maximal capacity of diuretics decreased to the one tenth of normal, therefore the main strategy of the treatment is the more frequent administration during the day as well as the combination of drugs in the following order: 1. potassium sparing compounds, 2. thiazides, 3. loop diuretics. Nowadays, only chronic renal insufficiency associated with edema and hypertension, as well as the nephrotic syndrome and some other renal diseases and electrolyte abnormalities resp. (nephrogen diabetes insipidus, renalis tubularis acidosis, hypercalcuria, hypercalcaemia, hyperkalaemia etc.) are treated with diuretics. Extreme caution is necessary when potassium sparing compounds are (if at all) used in renal diseases because of dangerous

hyperkalemia, especially in the presence of diabetes mellitus treated simultaneously with ACE inhibitor, angiotensin receptor blocking, beta-blocking drugs, NSAIDs, heparin, lithium, cyclosporin etc. The treatment with diuretics today has been broadened to several disorders and used very frequently with definite life saving and life prolonging purposes in the experienced hands of those who knows the tricks of its administration.

Key-words: diuretics in essential hypertension, diuretics in cardiac insufficiency, diuretics in liver cirrhosis and renal diseases.

HYPERTONIA

Hypertoniában a diureticumok kiemelkedően fontosak (31). A kezelés sarokkövei, így a legtöbb kombinációs terápia alapját képezik (52-60). Költség-haszon vonzatuk, a többi antihypertensiv gyógyszerrel összehasonlításban a legkedvezőbb (42). Népszerűségük hazánkban is emelkedőben van (13, 14, 41). A hypertonia diureticumokkal tömegméretekben való kezelésére csak 1958 után került sor (103), amikor a *per os* is adható szulfonamid típusú diureticumok a klinikai gyakorlatban elterjedtek (58, 90). A diureticumoknak mint antihypertensiv gyógyszereknek a jelentőségét szinte ezen idő óta vitatják.

Egyesek a magas vérnyomás diureticumokkal való kezelését jelenleg is „antediluvianus” módszernek tekintik (11), míg mások szerint a diureticumok a hypertonia kezelésének sarokkövei (31). Az USA-ban 1982 és 1988 között az időskori hypertoniában a diureticumok alkalmazása 59%-ról 33%-ra csökkent, noha éppen ezen időszakban egyértelműen igazolódott a kezelés hasznossága. Egyesek ezt annak az orvosi magatartásnak tulajdonítják, mely figyelmeztet a gyári ajánlásokat és a betegek óhaját – „éhségét” – az új gyógyszerekre, miközben a diureticumok lejárt gyári szabadalma már nem ösztönöz további költségesebb termékismerttetésekre. A diureticumok átmeneti népszerűtlenségét e gyógyszerek esetleges mellékhatásainak túlhangsúlyozása is okozta, továbbá egyes betegeknek az a nehezítése, mely a nem létező vízhajtóval való téves kezelésének” szól. Újabban az antihypertensiv gyógyszerek közötti rangsor ismét a diureticumok javára módosult az 1997 novemberében kiadott (31) „VI. Nemzeti Bizottsági Határozat” (JNC) alapján (lásd a

„thiazid diureticumoknál” is). E szerint a szövődménymentes hypertoniában az első választandó gyógyszerek a diureticumok. Az *amerikai JNC VI. – majd a JNC VII. ajánlása* szerint az ún. elsővonalbeli szerek (béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók, kalciumcsatorna-blokkolók, alfa-1-adrenerg receptor blokkolók) között a diureticumok az első választandó gyógyszerek (31). Az idejében bevezetett diureticumkezelés kivédheti a hypertonia komplikációit (balszív-hypertrophia, stroke, szívelégtelenség és coronariabetegség, nephropathia), és a cardiovascularis mortalitás csökkentésével javítják a prognózist (7, 8, 10, 19, 35, 36, 39, 41, 44-47, 98, 99, 101). Legújabbban megállapították, hogy az alfa-adducin gén módosulata hordozó hypertoniás egyének esetében a diureticus kezelés a myocardialis infarctus és a stroke kockázatát jobban csökkenti, mint a többi vérnyomáscsökkentő kezelés (47). A hypertóniásoknak e nagy populációjában, ahol a génvariáns módosulata renalis nátriumreabsorptióval és sóérzékeny hypertóniával jár, különösen előnyös lehet a diureticus kezelés. Ugyancsak különösen jelentősek a thiazidok a *familialis hyperkalaemiás hypertonia* (Gordon-szindróma, pseudohypoaldosteronismus II.) kezelésében. Ez a ritka kórkép, mely autosomalisan dominánsan öröklődik, tipikusan „low renin” hypertóniával jár, hyperkalaemiával és metabolicus acidosisal együtt fordul elő, de a glomerulus filtratio normális. (A tünetcsoportot Gordon a Barrter-szindróma tükröképének tartotta, de ma tudjuk, hogy pontosabban a Gitelman-szindróma tükröképe). Az ilyen betegeknek különleges érzékenységek van a thiazid diureticumok iránt, mivel a kórkép hátterében olyan fokozott nátriumreabsorptio áll, ami a thiazid táma-

dásponton elhelyezkedő Na-Cl kotranszporter túlzott működésének a következménye. Az újabb molekuláris genetikai kutatások szerint két felelős gén (az 1 és 12 kromoszomán), melyeket a szerin-treonin-kináz családba tartozó WNK1 és WNK4 proteinként azonosítottak, a distalis nephron ionkezelését nagyfokban befolyásolják (15). A WNK1 génmutációja „loss of function” működésváltozással a thiazid szenzitív nátriumreabsorptio felfüggesztésének elmaradásával és a paracellularis „klórszökés” elősegítésével növeli a szervezet konyhasótartalmát és hozza létre ezáltal a hypertóniát. A WNK4 protein a WNK1 fiziológias antagonistája, mely „gain of function” mutációs működés fokozással úgy hat, mintha a WNK1 elvesztette volna a működőképességét és a thiazidszenzitív nátriumreabsorptio korlátlaná válna. Az egybetartozás okán e helyen említjük meg, hogy van egy másik (többnyire szintén familialis) hypertóniaféleség, a *Liddle-szindróma*, ahol a túlzott nátriumreabsorptio a distalis tubulusok nátriumcsatornáiban zajlik „gain of function” génmutáció eredményeképpen, de ez hypokalaemiával jár. A klinikai kép tehát hypertonia, hypernatraemia, hypokalaemia, metabolikus alkalosis, vagyis a Conn-szindrómának (primer hyperaldosteronismus) megfelelő, de alacsony plazmaaldoszteron-szint társul hozzá. Ez a hypertonia is diureticumérzékeny, és a nem aldoszteron antagonisták kálium-megtakarító diureticumokkal (triamteren, amilorid) tökéletesen rendezhető (27). Nem igazán tartozik munkánk tárgykörébe, hogy a túlzott tubularis nátriumreabsorptióval járó hypertóniák közül miért jár hyperkalaemiával a Gordon-szindróma és miért hypokalaemiával a Liddle-szindróma. Annyit megemlítenénk azonban, hogy előbbi esetében a „klórszökés” megszünteti a „lumen-negatív” állapotot, ami gátolja a pozitív káliumionok lumenbe való szekrécióját, így hyperkalaemia jön létre, ami az ammóniumszekréció gátlásával acidosis is okoz (65, 71), a Liddle-szindróma esetében pedig a nátriumcsatornák túlzott reabsorptiója annyira fokozza a „lumen negativitását”, hogy rendkívüli mennyiségű pozitív káliumion

szekretálódik hypokalaemiát és fokozott bicarbonatreabszorpciót, vagyis alkalosist előidézve. Utoljára, de nem utolsó sorban, a Conn-szindrómával járó hypertonia (ha a műtéti megoldás nem lehetséges vagy nem kívánatos) is kezelhető diureticummal, a fent említett káliummegtakarító diureticumok valamelyikével (27). A diureticummal rendezhető különleges hypertoniaféleségek hosszú sorának említésével annak aláhúzása is célunk volt, hogy mennyire helytelen volt a hosszú időn át, egy rossz divat követése keretében folytatott orvosi gyakorlat, amikor a hypertonia diagnosztizálása azonnal a „legújabb” és „legkorszerűbb” anti-hypertensív vegyület alkalmazásához vezetett, ahelyett, hogy a „legrégibb” gyógyszerrel, a diureticummal szüntették volna meg a magas vérnyomást.

A diureticumok felülmúlhatatlan előnye, hogy valamennyi egyéb anti-hypertensív vegyület hatását igazi farmakológiai szinergizmus révén erősíti (9, 91). A mellékhatások (hyperglykaemia, hypercholesterinaemia, hypokalaemia) átmeneti jellegének felderítése a korábbi idők aggodalmait elhárította. Egymagában alkalmazva is (de egyes tanulmányok szerint méginkább ACE-gátlókkal vagy/és angiotenzin-receptor-antagonistákkal kombinációban) gátolja a balszív-hypertrophia kifejlődését és a magas vérnyomás okozta szervkárosodásokat, a stroke, a coronariás események, a szívelégtelenség, a vesebetegség létrejöttét (7, 8, 10, 19, 35, 36, 39, 41, 44-47, 98, 99, 101). Ezt már a régebbi vizsgálatokban is igazolták, így az MRC-ban (Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults, 1992) az alkalmazott diureticum amilorid, hydrochlorothiazid (7, 8), SHEP-ben (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991) az alkalmazott diureticum: chlorthalidon (98) és a STOP-ban (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, 1991) az alkalmazott diureticum amilorid, hydrochlorothiazid (10) volt. Az újabb, TOMHS (35) (1995), VA (19) (1997), ALLHAT (101) (2002), illetve NESTOR (141-ben) (2003) és INVEST (44) (2003) tanulmányokra vonatkozólag lásd a „Thiazid diureticumok” fejezetrészen.

ben. Kiemelendő, azonban hogy a TOMHS study-ban (35) az egyes csoportokban statisztikailag nem különbözött a cardiovascularis események gyakorisága, de a balkamra-hypertrophia a placebohoz képest egyedül a chlorthalidon csökkentette szignifikáns mértékben!

A diureticumok éppen ezért különösen ajánlottak az idős és szívbetegek hypertoniásoknak (14). A hyperinsulinaemiával és inzulinrezisztenciával járó hypertonia kezelésében azonban háttérbe szorulhatnak más vegyületek mögött (34). Az egyébként egészséges szervezettű betegeknél, az essentialis hypertonia kezelésében a „thiazid vegyületek” a választandók; egyértelműen előnyösebbek, mint a kacsdiureticumok (11).

[Habár a legújabban előállított kivételesen és különlegesen hosszú hatású tartamú „kacsdiureticumoknak” (torasemid) nagyon kis adagjaival sikeresen kezelték egyesek essentialis hypertoniásokat (5).]

A forgalomban lévő diureticumokat foglalja össze az 1. és 2. táblázat.

A thiazidszármazékok közül ma inkább a hosszabb hatásúakat alkalmazzuk. Mivel a hydrochlorothiazid (Hypothiazid) és clopamid (Brinaldix) hatástartama mindössze 12 óra, míg a chlorthalidoné (Hygroton) 48–72 óra, inkább az utóbbit (és a hozzá hasonló többi vegyületet, pl. indapamidot) részesítjük előnyben. Napi 1 vagy két ízben adott 12,5 mg thiazid-vegyület (a fentiek közül bármelyik) ideális adagnak bizonyult. Ha a hatás nem elégséges, más vegyületekkel való kombináció jön számításba. Ilyenkor gyakran már 6,25 mg (!) is biztosítja a kívánt hatást, de ha mégsem, akkor 12,5 vagy 25 mg-ot adunk. Ezen adagolás jelentős túllépése a tartós kezelésben hátránnyal jár. Olykor másodnaponta, sőt hetenként 2 alkalommal adott 12,5–25 mg chlorthalidon is elég (saját gyakorlat). Ugyancsak hosszú hatású az újabban mind gyakrabban alkalmazott indapamid. Ennek lassan felszívódó, „SR” változatából (Pretanix) napi 1,5 mg is elég (14).

A diureticumok, illetve egyéb anti-hypertensív gyógyszerek választásának

1. táblázat

A forgalomban levő diureticumok (41)*

Hatóanyag	Gyári név	Dózis
Thiazid típusú		
hydrochlorothiazid	Hypothiazid (25, 100 mg)	1x6,25-25 mg
clopamid	Brinaldix (10, 20 mg)	1x5-10 mg
chlorthalidon	Hygroton (25, 50 mg)	1x6,25-25 mg
indapamid	Pretanix (1,5 mg retard)	1x1,5 mg
Kacsdiureticum		
furosemid	Furon (40 mg) Furosemid (40 mg) Furosemid Pharmavit (40 mg)	2x20-80 mg
etacrynsav	Uregyt (50 mg)	2x25-50 mg
Káliummegtakarítók		
spironolacton	Huma-Spiroton (25, 100 mg) Spiroton (50, 100 mg) Spirolone (25 mg) Verospiron (25, 50, 100 mg)	2-3x25-50 mg
triamteren	Triamteren Pharmavit (50 mg)	1x25-50 mg
Karboanhidráz-gátló		
acetazolamid	Huma-Zolamide (250 mg)	1-2x250 mg
Kombinációs készítmények (lásd 2. táblázat)		

* Nagy Viktor: A hypertonia kezelésének reneszánsza: a thiazid típusú diureticumok alkalmazása. Orvosi Hetilap (közlés alatt) c. munkája alapján (41)

2. táblázat

*A forgalomban levő diureticumok kombinációik (41)**

<i>Hatóanyag-kombináció</i>	<i>Gyári név</i>	<i>Dózis</i>
amilorid + HCT	Amilorid comp. Pharmavit (5 mg amilorid + 50 mg HCT)	1-2x1/2(-1) tabl.
	Amilozid B (5 mg amilorid + 50 mg HCT)	1x1/2-1 tabl.
triamteren + HCT	Triamteren/HCT-Al (50 mg triamteren + 25 mg HCT)	
béta-blokkoló + thiazid	Concor 5 plus (5 mg bisoprolol + 12,5 mg HCT)	
	Viskaldix (10 mg pindolol + 5 mg clopamid)	
	Atenolol comp. Pharmavit (50 mg atenolol + 12,5 mg HCT)	
	Atenolol comp. mite Pharmavit (100 mg atenolol + 25 mg HCT)	
ACE-gátló + thiazid	Blokium diu. (100 mg atenolol + 25 mg HCT)	
	Co-Renitec (20 mg enalapril + 12,5 mg HCT)	
	Renitec Plus (20 mg enalapril + 6 mg HCT)	
	Enap-HL (10 mg enalapril + 12,5 mg HCT)	
	Coverex comb (4 mg perindopril + 1,25 mg indapamid)	
	Noliprel (2 mg perindopril + 0,625 mg indapamid)	
	Noliprel forte (4 mg perindopril + 1,25 mg indapamid)	
	Noriplex (2 mg perindopril + 0,625 mg indapamid)	
	Accuzide (10 mg quinapril + 12,5 mg HCT)	
	Accuzid 20 (20 mg quinapril + 12,5 mg HCT)	
	Lotensin HCT 5/6,25 (5 mg benazepril + 6,25 mg HCT)	
	Lotensin HCT 10/12,5 (10 mg benazepril + 12,5 mg HCT)	
	Inhibace plus (5 mg cilazapril + 12,5 mg HCT)	
ARB + HCT	Hyzaar (50 mg losartan + 12,5 mg HCT)	
	Diovan HCT (80 mg valsartan + 12,5 mg HCT)	
	Coaprovel 150/12,5 (150 mg irbesartan + 12,5 mg HCT)	
	Coaprovel 300/12,5 (300 mg irbesartan + 12,5 mg HCT)	
	Atacand plus (16 mg candesartan + 12,5 mg HCT)	
	Micardis plus 40/12,5 (40 mg telmisartan + 12,5 mg HCT)	
	Micardis plus 80/12,5 (80 mg telmisartan + 12,5 mg HCT)	

(HCT: hydrochlorothiazid, ACE: angiotenzinkonvertáló enzim, ARB: angiotenzin-II 1-es típusú receptorának blokkolója)

* Nagy Viktor: A hypertonia kezelésének reneszánsza: a thiazid típusú diureticumok alkalmazása. Orvosi Hetilap (közlés alatt) c. munkája alapján (41)

elveiről essentialis hypertoniában a Magyar Hypertonia Társaság ad összefoglalást legutolsó ajánlásában (14, 31): „A hypertoniabetegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei” (szerk. Kiss I.) „Rövid hatású szereket ma már csak a sürgősségi állapotokban alkalmazzunk. Napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású készítmények javítják a beteg együttműködési készségét,

csökkentik a vérnyomás ingadozását, aminek következtében egyenletesebb, hatékonyabb vérnyomáscsökkenés érhető el. A kezelés megkezdésekor a gyógyszerre jellemző legalacsonyabb hatékony dózis alkalmazása szükséges a mellékhatások csökkentése érdekében. Amennyiben a monoterápiában adott gyógyszer alacsony dózisára a beteg megfelelően reagál, de a vérnyo-

más értéke még nem kielégítő, úgy jó tolerancia esetén a gyógyszer dózisának emelése célszerű. *Nem kellő hatékonyság esetén nem a dózis maximum elérése, hanem másik hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerre javasolt áttérni, vagy célszerű kombinált kezelést kezdeni.* Két gyógyszer alacsony dózisban történő alkalmazása csökkentheti a mellékhatások gyakoriságát. Ebben az esetben

az alacsony dózisu fix kombináció általában előnyösebb a betegek együttműködésének (compliance) javítása miatt. Abban az esetben, ha olyan társbetegség (pl. diabetes mellitus) vagy állapot (pl. metabolikus szindróma) állapítható meg, amikor a vérnyomás normalizálásához valószínűleg több gyógyszer szükséges, indokolt lehet gyógyszer-kombinációval kezdeni a kezelést. Különösen hatékony antihypertensiv kombinációs terápia: diureticum és béta-blokkoló, diureticum és ACE-gátló vagy diureticum és angiotenzin-II-receptor antagonist. Ha az első szer *diureticum* volt, akkor a második szer béta-blokkoló, ACE-gátló / ARB, vagy alfa-1-adrenerg receptor blokkoló, alfa-2-adrenerg receptor, imidazolin I-1-receptor-agonista, illetve dihydropyridin típusú kalcium-antagonista legyen. Ha az első szer *béta-blokkoló* volt, akkor a második szer thiazid diureticum, dihydropyridin típusú kalciumantagonista, alfa-1-adrenerg receptor blokkoló, ACE-gátló / ARB legyen. Ha az első szer *ACE-gátló vagy ARB* volt, akkor a második szer diureticum, kalciumantagonista vagy alfa-1-adrenerg receptor blokkoló, vagy I-1-receptor agonista legyen.”

A 3. táblázat foglalja össze a hypertoniás betegek ajánlott célvérnyomásértékeit.

A kezelést *sómegszorítással* érdemes kiegészíteni. Lehetőség szerint az átlagos magyar ember napi nátriumbevitelét (200 mmol = 6 g konyhasó) 100 mmol alá (3 g konyhasó) vagy – még jobb – 50 mmol alá (1,5 gramm konyhasó) kell csökkenteni. Ez utóbbi annyit jelent (a hazai ételalapanyagok sótartalmát figyelembe véve), hogy a háztartásból gyakorlatilag ki kell iktatni a konyhasót (lásd még „Szívelégtelenség”-nél is).

Mai felfogás szerint a diureticus antihypertensiv kezelés mellett rutinszerűen nem kötelező a káliumpótlás. A kisadagú thiazidkezelés általában nem is okoz súlyos és tartós hypokalaemiát, márcsak a sómegszorítás miatt sem. Ha mégis, a beteg részletes laboratóriumi, esetleg kórházi (újra)kivizsgálása szükséges Conn-szindróma stb. kizárására. Szívbetegség, ritmuszavarra való hajlam esetén azonban a hypokalaemia megelőzése céljából már

3. táblázat

*Az ajánlott célvérnyomásérték hypertoniás betegekben**

Betegcsoport	Célvérnyomás érték (Hgmm) eseti mérés alapján
Essentialis hypertoniás betegek (ajánlási szint: A)	<140/90
Diabetese hypertoniás betegek	<130/85
Diabetese nephropathia	<125/75
Hypertensiv nephropathia	<130/80
Időskor, izolált systolés hypertonia	<140/90
Krónikus veseelégtelenség vagy vesetranszplantáció utáni állapot	<130/80
Vesepótló (dialízis) kezelés	<140/90

* Farsang Cs, Préda I, Sereg M, Vályi P. Az essentialis hypertonia gyógyszeres kezelése (14), In: A hypertoniabetegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei (szerk.: Kiss I.) (31)

szükséges a preventív káliumadagolás. Napi 3 g kálium-klorid (napi 3 tabl. Kálium retard) 39 mmol káliumot tartalmaz, ami megfelel kb. egy napi átlagos (szerény hazai) étrendi káliumbevitelnek. Gyümölcslevek bőséges fogyasztásával a gyógyszeres bevitel egy része kiváltható. Az amerikai ajánlás szerint napi 90 mmol kálium étrendi bevitel előnyös lenne essentialis hypertoniában

A thiazid vegyületek helyett a „káliummegtakarító diureticumok” is adhatók napi 25–100 mg spironolacton (Verospiron) vagy napi 25–100 mg triamteren, vagy 2,5–5–10 mg amilorid. A thiazidvegyületek okozta hypokalaemia esetén kombinációban is adhatunk káliumsporoló diureticumokat. Ez azonban csak az essentialis hypertoniában egyértelmű! Renalis hypertoniában ugyanis – sokak szerint – a veseelégtelenség minden foka, hyperkalaemia veszélye miatt kizárja a káliummegtakarító diureticumok alkalmazását. Oedemamentes állapotban különösen nagy ez a veszély. Csak kivételes esetekben, kórházi (intenzív) megfigyelési körülmények között –

kellő laboratóriumi és nephrologiai (dialízis) háttérrel – kezelhető vesebeteg káliummegtakarító vízajtóval. Még a gyakorlott kezű klinikusnak is számolnia kell azonban az ilyen kezelés nagyobb kockázatával.

A dihydropyridin kalciumblokkolókkal végzett antihypertensiv kezelés során – főként nagy adagok vagy hosszú hatású készítmények (felodipin, amlodipin) mellékhatásaként – gyakran képződik jelentős alszároedema (40). Kézenfekvő lenne ilyenkor diureticumot alkalmazni. Ez azonban nem ideális indikáció mert ilyenkor a vízajtók kevéssé hatásosak. *Járható út azonban az ACE-gátló vagy angiotenzin antagonist egyidejű adása,* ha a kalciumblokkoló adagjának csökkentése egymagában nem oldja meg a problémát (40).

Az antihypertensiv szerek által okozott vízvisszatartás gondolatánál tartuk azt is emlékeztetben, hogy maguk a thiazidvegyületek is okozhatnak súlyos vízintoxicatiót nagyfokú hyponatraemiával, de jelentős sóvesztéssel nélkül „komplikációmentes” essentialis hypertoniában (64). Más kórkép a thiazidok által okozott súlyos akut

sóvesztés következtében előálló hypónatraemia, amely már régebben ismert és pathmechanizmusában teljesen eltér a fent említett vízintoxicációtól (63).

SZÍVELÉGTLENSÉG

A szívelégtelenség enyhe eseteiben, normális vesefunkció esetén a thiazidvegyületek a választandó diureticumok. A gyógyszeres kezelés mellett a fizikai megterhelés kerülése, életmódrendezés, kellő pihenés (ágynyugalom) és a sómegszorítás is nélkülözhetetlen. Mindazonáltal magasabb adagokban célszerű adnunk a diureticumokat, mint az essentialis hypertoniában, hogy leküzdjék a hatásuk helyén a distalis tubulusban a só és a víz a normálisnál kissé fokozottabb reabsorptióját. Tehát naponta két alkalommal 25–50 mg hydrochlorothiazid vagy egy ízben (kivételes esetekben esetleg kétszer) 25–50 mg chlorthalidon adandó. Az utóbbi féléletideje, illetve hatástartama kellően hosszú, így az esetek zömében napi egy alkalmazással is kifejti hatását. Sőt, a betegek egy részében az oedema enyhe foka miatt intermittáló adásra is van mód, másnaponként, hetenként kétszer stb. Ezzel szemben a New York Heart Association osztályozás szerinti III. és IV., tehát a súlyosabb esetekben a thiazidvegyületek gyakran már a nagyobb adagokban sem kellően hatásosak, ezért kacsdiureticumok használandók (55, 57, 100). Egészséges önkénteseken a furosemid diuresist kiváltó adagja 10–20 mg intravenásan, illetve 20–40 mg per os. *A súlyos szívelégtelenségben a diureticumok hatékonysága kb. egynegyedére csökken, ezért kell 80 mg furosemidet intravenásan, illetve 160 mg-ot per os adni.* Furosemidből a maximális hatásúnak gondolt egyszeri adag szívelégtelenségben intravenásan 80 mg, per os 160 mg, azaz 4 ampulla, illetve 4 tableta. Szívelégtelenségben ezért nem érdemes egy alkalommal többet adni, mert az (eltérőleg a veseelégtelenségtől) már nem növeli a hatást. Hangsúlyoznánk, hogy a legtöbb beteg a fenti furosemidmennyiségből napi 2–3 adagot igényel. Tudni kell azonban, hogy a hatás nem olyan gyors, mint egészsé-

ges egyénnél, tehát 2 óránál hosszabb idő alatt következik be, olykor 5–6 óra is eltelik, mire a diuresis („csapvízszerű” vizelet) megindul. Ez a késés a fel szívódás meglassúbbodásának a következménye. Hazánkban gyógyszer-tári forgalomban elérhető kacsdiureticum a furosemid és az ethacrynsav (Uregyt). Utóbbi a furosemiddel összehasonlításban több szempontból is hátrányban van, de egy különleges előnnyel rendelkezik. *Sulfonamidallergia esetén*, mivel nem sulfonamid típusú vegyület, *az ethacrynsav bátran adható.* Ha a kacsdiureticum hatására az oedema nem ürül ki, a hatás drámai fokozódása várható a thiazidvegyülettel való kombinációtól (1-5, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95). A vesefunkció beszűkülésének mértékét alapul véve enyhe esetben (kreatininclearance 100 és 50 ml/min között) napi 25–50 mg, középsúlyos esetben (kreatininclearance 50 és 30 ml/min között) napi 50–100 mg, súlyos esetben (kreatininclearance 30 ml/min-nál alacsonyabb) napi 100–200 mg hydrochlorothiazid vagy chlorthalidon adandó a kacsdiureticummal kombinációban. Még egyszer szeretnénk hangsúlyozni, hogy mennyire *hatékony a furosemid-chlorthalidon kombináció az egymagában adott kacsdiureticumra nem válaszoló szívelégtelenségben.* A diureticumok kombinálásának élettani alapja, hogy a nátriumreabsorptiót kivitelező és az oedemáért felelős egymás után következő nephronszakaszok (Henle-kacs, distalis és gyűjtőtubulusok) egyidejű blokkolása összeadódó megnövelt eredményt hoz és ez az eljárás egyben megakadályozza, hogy egy magasabb nephronrészen (Henle-kacsban) elért eredményt egy alacsonyabb szakasz (distalis tubulus) „lenyeljen”. Ugyanez az elve a káliummegtakarító szerek (spironolacton, triamteren, amilorid) bekapcsolásának is, mert még tovább kiterjeszti a diureticumok hatása által „lefedett” nephronszakaszt (25-29). Ezekre leginkább akkor kerülhet sor, ha a vizelet Na/K arány rendkívül alacsony, tehát a vizeletben alig van nátrium, de kálium bőségesen ürül. A nátriumkiválasztás túlzott bénítása súlyos volumendepletiót, sőt cardiovascularis összeomlást idézhet elő. A

diureticumkombinációk alkalmazásakor azt is tudnunk kell, hogy a kálium reabsorptióban szerepet játszó vesetubulusokban a nátriumreabsorptio kiterjedt bénítása nagyfokú káliumvesztést okozhat. *A szérumkáliumszint megfelelő monitorozása és a kellő mennyiségű káliumpótlás időben való bevezetése nélkülözhetetlen.* Hypokalaemia keletkezését gátolják a szívbetegség kezelésében oly nagy szerepet játszó angiotenzinkonvertáló enzim gátló és receptor blokkoló, valamint a béta-blokkoló készítmények is (91).

A szívelégtelenség kezelését thiazidvegyületekkel kell megkezdeni, majd a súlyosabb esetekben a kacsdiureticumok naponta többször ismételt adására kerül sor. A legsúlyosabb esetek megoldása céljából a két diureticumcsoportba tartozó szerek együttesét káliumsporolóval kombináljuk. A diéta sómegvonás is nélkülözhetetlen. A hypertoniafejezetben ideálisnak tartottuk a napi 1,5 g konyhasó (=50 mmol) bevitelét, ez annyit jelent, hogy gyakorlatilag nincs só a háztartásban. Régebben ennél szigorúbb étrendek is divatosak voltak. Kb. 0,5 g konyhasó = kb 250 mg (!) nátrium = kb. 9 mmol nátrium nehéz diéta, melyet csak igen kalóriaszegényen lehet kivitelezni. A hatásos diureticumok előtti éraban a generalizált oedemákban szenvedő szívbetegknél heteken át alkalmazott „kompót-étrend” ilyen nátriumbevitellel vezetett 30 kg-ot is meghaladó vizenyő kiürítéséhez. (Szerző tapasztalata 1953-ból Schill professzor Rókus kórházi belosztályán.)

Az elmúlt öt évben drámaian megváltozott a szívelégtelenség kezelése az „evidence based medicine” áttörő terápiás eredményeinek tükrében. Ma már nem elég a fent leírt diuretológiai technikák beható ismerete a betegek jó kezeléséhez (de nem is nélkülözhető). A jó klinikusok már ennél régebben is ismerték, hogy az intenzív diureticus kezelésben részesülő betegek „elfogy-nak” a terápia folyamán, és a káliumvesztés (ahogy a testkálium kiürül) nem pótolható kellően, illetve a pótlás nem egyedüli mércéje talán a szérumkáliumszint. A diureticus kezelés maga rosszat (is) tenni látszott a betegeknek és ez a folyamat teljesen nem volt fel-

tartóztatható a káliummegtakarító diureticumok alkalmazásával sem, bár kitűnt, hogy az utóbbiakkal kezelték mintha tovább éltek volna. Egyértelmű volt, hogy a diureticus kezelés „jó-vátehetetlenül” felkurbácsolja az aldosterontermelést, amellyel szemben tehetetlenek voltunk, és nem ért bennünket túl nagy meglepetés, amikor kiderült, hogy szívelégtelenségben a plazmaaldoszteron a normális 20-szorosára is emelkedhet a fokozott mellékvesekéreg-működés és lecsökkent hepaticus clearance következtében. Ráadásul, aldosteron az emberi erekben is szintetizálódik: az endothelialis diszfunkció és oxidatív stress előidézésével rendellenes vasomotor-aktivitást és baroreceptor-érzékenységet idéz elő, fokozza a kollagénszintézist, a szerv- (szív-) fibrosist és a funkcionális alkalmazkodásra képtelen szervállapotot, a „remodellinget” segíti elő (vagyis a hypertrophia kialakulását, a cardiomyocytá-vesztését és a fokozott interstitialis fibrosist), mely systolés és diastolés funkciózavarra vezet szívinfarktusból, cardiomyopathiákban, hypertóniában, valvularis szívbetegségben.

Az aldosteronhatást mérséklő gyógyszerek alkalmazásának (spironolacton, captopril) úttörői számára fel-foghatatlannak tűnt, hogy a fentebb jelzett tendenciák gyógyszerekkel nem voltak feltartóztathatóak, amíg meg nem értettük, hogy az ACE-gátlók az emberi szívben az angiotenzin-II termelődésének *mindössze* 13%-át blokkolják, az ACE-t megkerülő termelődési utak (kimáz, kallikrein, katepszin) létezése miatt (102).

1999-ben a „Randomized Aldactone Evaluation Study” (RALES) megvizsgálta a kis adag (25 mg) spironolacton hatását súlyos szívelégtelenségben és a mortalitás 30%-os csökkenését, a kamrafunkciók jelentős javulását, valamint a terheléstűrés javulását találta sok egyéb mellett (45).

Az American College of Cardiology ajánlása szerint szívelégtelenségben a kis adag spironolacton adását mérlegelni kell nyugalmi dyspnoe fennállása esetén, ha az dacol a digoxin, diureticumok, ACE- gátló és béta-blokkoló egyidejű alkalmazásával. Ezt megerősítette 2003-ban az EPHEsus

(Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), melyben eplerenont alkalmaztak, egy javított spironolactont, mely csak a mineralocorticoid-receptort blokkolja, de érintetlenül hagyja a glucocorticoid-, progesteron- és androgenreceptorokat (45). Az eplerenonnak előnye, hogy nem okoz gynecomastiát, menstruációs zavart, impotenciát, de mint minden új gyógyszer esetében, nem létező előnyök reményében is alkalmazzák. A hyperkalaemia előfordulásának valószínűsége ugyanis nem különbözik spironolacton és eplerenon esetében, és így várható, hogy a kezelésben bízók és a fenntartásokkal viszonyuló „óvatosak” közötti ellentét, ami a RALES óta dúl, fennmarad. Való igaz, hogy amióta az első hyperkalaemiás spironolacton-komplikációkat évtizedekkel ezelőtt leközlöttük (30, 49, 79-82), ezek lehetőségét akkor sem hagyhatjuk ki a számításunkból, ha a leggondosabban járunk el, és csak az előírtan szigorúan alacsony adagolásban használjuk a spironolactont vagy eplerenont.

MÁJCI RRHOSIS

Az asciteses betegek gyakran csak napi 1–2 mmol nátriumot ürítenek, néha teljesen eltűnik vizeletükből ez az ion. E súlyos állapot kezelésekor a legnagyobb fokú étrendi nátriummegszorítás akkor is nélkülözhetetlen, ha a legerélyesebb diureticus beavatkozásokat használjuk. Sok esetben nem nélkülözhetjük a paracentesist sem, a diureticumok ilyenkor csak a terápia kiegészítésére szolgálnak. Régebben a *kis* paracentesisek mellett törtek többen lándzsát, de a diureticumokkal már kezelhetetlen betegeknek a pattanásig feszülő hatalmas ascitestől való megszabadítása („megváltás”) nemes orvosi feladat.

Májcirrhosisban a diureticumok maximális hatása kb. egytizedére csökken. A kezelés fő stratégiája nem annyira a diureticumok adagjának emelése, mint sűrűbb alkalmazása a nap folyamán. Ugyanezt érhetjük el bizonyos más diureticumokkal való kombinálás segítségével is.

Májcirrhosisban a kombináció létrehozásának sorrendje: 1. káliummegtakarító

diureticum, 2. thiazid vegyület, 3. kacsdiureticum (1-5, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95).

A káliummegtakarító vegyületek közül májcirrhosisban a legtöbben a spironolactont alkalmazzák, de az állapot kezelhető a másik két szerrel is. A spironolacton teljes hatásának kifejlődése 3–4 napot vesz igénybe. Adagolása tapasztalatot igényel, mert a betegek egy része még a nagyon kicsi adagokat (napi 3 tabl., 75 mg) sem tolerálja, más viszonylagosan „refractaer állapotú” betegek viszont igen jól kezelhetők mellékhatások nélkül akár nagy adagokkal (napi 400 mg) is. Májcirrhosisban a napi 75–400 mg spironolacton terápiás adag tartománnyal számol a legtöbb esetet kezelő orvos. A szakirodalomból meg kell említeni azonban, hogy kivételesen nehezen válaszoló májcirrhosisos ascites esetekben napi 600, sőt 1000 mg spironolactont is sikerrel alkalmaztak. Az adagolást legcélszerűbb napi 2 tablettával (50 mg) kezdeni, és azután fokozatosan emelni.

Gyakorlati tanács: a monitorozásnak csupán átlagos lehetőségeivel rendelkező orvos lehetőség szerint ne lépje át a napi 200 mg-os spironolacton-adagot (a napi 100 mg triamteren-, illetve napi 10 mg amiloridadagot). A követendő paraméterek: elsősorban a diuresis változása, de a vizelet Na/K hányados viselkedése is igen fontos. Ha a beteg klinikailag tűri, a vizelet Na/K hányados értékét (ami ascitessel járó májcirrhosisban igen alacsony lehet, pl. 0,10) 1 fölé kell emelni a spironolacton adagjának megfelelő növelésével. Ha az egymagában alkalmazott spironolacton nem fokozza a diuresist, a fentebb említett módon más vegyületek hozzáadása jön számításba. Csupán azt a szabályt kell emlékeztetnünk, hogy míg a spironolactont (akár) napi egy adagban is adhatjuk, a kacsdiureticumokat feltétlenül adjuk naponta többször. Az ascites leggyorsabb lecsapolására azonban nem szabad törekednünk a diureticumok alkalmazása során (volumendepletio jöhet létre). Ha a beteg végtagjai bőven oedemásak napi 2 kg-nyi testsúlyeséssel járó diureticus eredményt érhetünk el, de ha a végtagok „szárazak”, meg kell elégednünk

az ascites (testsúlyban mérve) átlagosan napi 700 g-os csökkentésével.

Az asciteses májcirrhosisban leggyakrabban *hypokalaemia* vagy *hyperkalaemia*, *hyponatraemia*, veseelégtelenség, zavartság (portalis encephalopathia) akut diureticus szövődményekkel találkozunk. A hyperkalaemia legelső tünete az álmoság, amit gyengeség, intermittáló bénulás követhet, majd minden végtagra kiterjedő *izombénulás* lép fel, végzetes légzésbénulás, vagy szívmegállás is bekövetkezhet (79). Tartós kezelés spironolacton esetében gynaecomastiához, triamterennel vesekőhöz, megaloblastos vérszegénységhez vezethet.

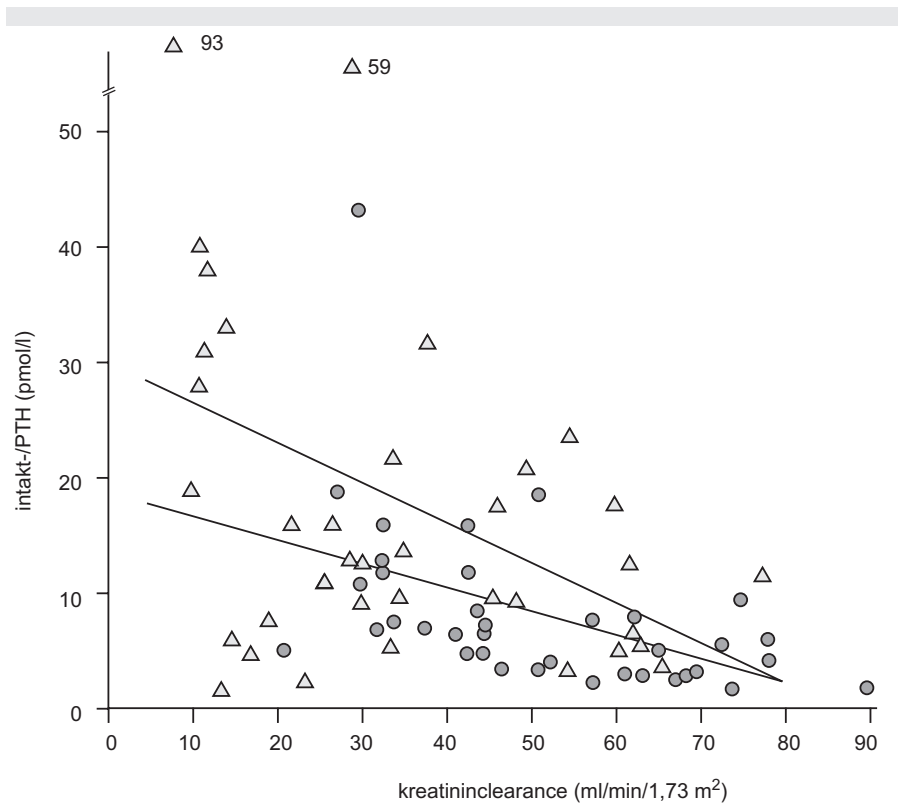
VESEBETEGSÉGEK

A diureticumok alkalmazása vesebetegségekben az egyik legvitatottabb kérdés a nephrologiában. *Akut és krónikus veseelégtelenségben, renális hypertoniában nephrosis-szindrómában, hypercalcauriában, és nephrolithiasisban jönnek elsősorban számításba a diureticumok* (50, 52, 56). Idővel változott az alkalmazási terület. Az indikáció módosításában szerepet játszott, hogy hazánkban általánosan elérhetővé vált a hemodialízis (hemofiltráció), és így nincs már jelentősége annak, hogy diureticum alkalmazásával kellene egy olykor adekvátabb eljárás ideiglenes pótlását megkísérelnünk. A javallatok módosításában bizonyára közrejátszott, hogy ma már többet tudunk a korszerű diureticus kezelés mellékhatásairól is. A diureticumok hatására vonatkozó megfigyelések a nephrologiában meglehetősen eltérnek az egészséges egyének humán farmakológiai leleteitől, és az essentialis hypertoniában, a cardialis oedemában, a májcirrhosisos ascitesben és az idiopathiás oedemában szerzett tapasztalatoktól. A vesebetegségek diureticus kezelése különösen sokat változott. A „száraz” krónikus nem hypertensiv veseelégtelenség és a dializált betegek terápiájából azonban ma már lassan kiszorulnak a diureticumok. Csak azért, hogy a diuresist az esetek egy részében egy kissé növeljék nem alkalmazzuk e szereket. Ráadásul kiderült, hogy a diureticumok szerepet játszanak a krónikus vesebetegséggel járó

szekunder hyperparathyreosis progressziójában (1. ábra). A művesekezéssel mai fokán nem kell erőltetnünk a dialízisek közötti időtartamnak megnövelését diureticumokkal, amire ezek a gyógyszerek nem is igazán képesek. És végül, a diureticumoknak a „forszírozott diuresis” keretében való alkalmazása a krónikus veseelégtelenség enyhítése céljából szintén kizorulóban van, mert sok bajt okozott anélkül, hogy bármit is megoldott volna. Manapság az *oedemával és hypertoniával járó krónikus veseelégtelenséget és a nephrosis-szindrómát, valamint néhány nem túl gyakran előforduló vesekőképet kezelünk diureticumokkal*.

Az akut veseelégtelenség terápiájában ma is számításba jön egy vagy két diureticumadag (kacdiureticum) adása „áttörés” megkísérlésére, de már semmiképpen sem kezelünk diureticumokkal heteken át. Régóta ismert, hogy a polyuriás akut veseelégtelenség prognózisa jobb, mint az oligoanuriás változaté. Kézenfekvő volt a gondolat,

hogy a nagyhatású kacdiureticumokkal az anuriás formát polyuriás veseelégtelenséggé kell „átalakítani”. Csakhogy egyetlen nagy adag intravenásan alkalmazott furosemiddel (200–1000 mg) az esetek kevesebb mint 22%-ában lehet ezt a fordulatot előidézni. Ahhoz, hogy a betegek 86%-ában elérjék ezt, a kezdeti nagy adag után napi 3-szor 1 g furosemid rendszeres adása volt szükséges. Ez a mennyiség viszont a betegek egy részében jelentős átmeneti vagy éppen végleges halláskárosodást okozott. Ráadásul az is kiderült, hogy az így elért „polyuriás” akut veseelégtelenség prognózisa nem jobb, a morbiditás és mortalitás nem csökken az oliguriás formához képest. Igaz, az akut uraemiás állapot megoldásához szükséges dialysisek száma valószínűleg ritkítható a kacdiureticumok használatával. Az akut veseelégtelenség – olykor szubakut veseelégtelenség – különleges formája a bilaterális vesearteria-stenosisban ACE-gátlók okoz-

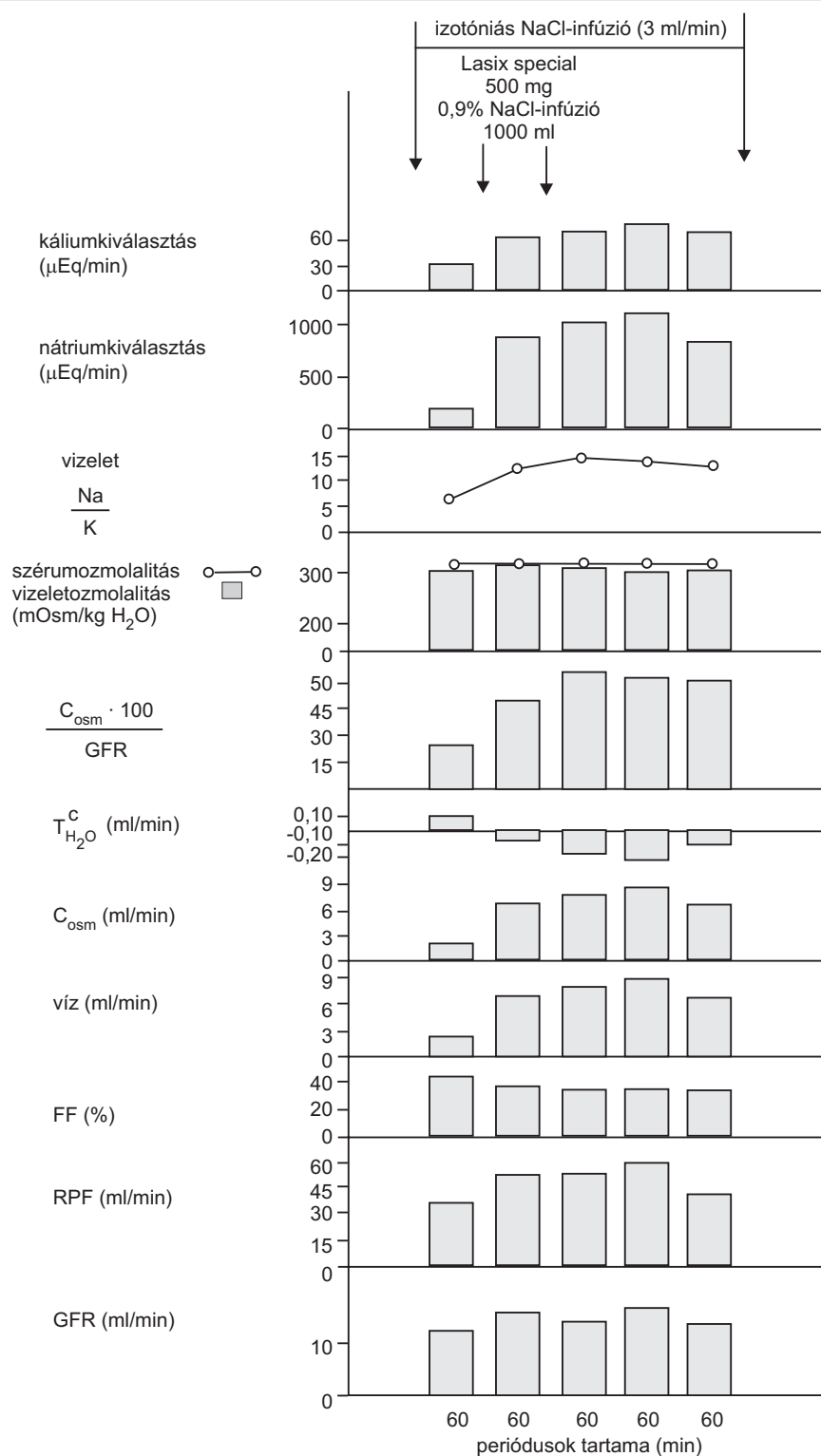


1. ábra. Diureticum a hyperparathyreosis progressziójában

A plazma 1–84 intakt parathormon- és a kreatininclearance összefüggése krónikus veseelégtelenségben. A felső regressziós egyenes a furosemiddel kezelt betegeket, az alsó a nem kezeltet mutatja. A különbség szignifikáns [Ritz és mtsai. A szerzők engedélyével]

ta veseműködési zavar. Saját tapasztalatunk szerint ez néha óriási oedemákkal, rezisztens hypertóniával jár, és igen gyakran szövődik tüdőoedemával („flash-oedema”) (48). Diureticumrefrakter állapotban elvileg a dialysis megoldhatná a tüdőoedemát, ha az ACE-gátló kidializálásával éppen maga a hemodialízis *átmenetileg* nem fokozná azt. A fentiek alapján mára egy mérsékelten tartózkodó álláspontra alakult ki a diureticumoknak akut veseelégtelenségben való használatára vonatkozólag: egy vagy két közepesen nagy adag (200–400–600 mg) furosemid megkísérlése után ha „egy csapásra” a vizelet mennyisége nem fokozódik normálisra vagy afölé, nem érdemes ezt a kezelést tovább erőltetni. Van, aki 100 ml 25%-os mannitol után, ha az önmagában nem sikeres, alkalmaz egy vagy két nagy diureticumadagot. Az akut veseelégtelenségben a nagy adag kacsdiureticum folyamatos alkalmazásának kora lejárt.

Régebben sokszor alkalmaztak diureticumot normotensív oedemamentes veseelégtelenségben. Történelmileg ennek az az oka, hogy a kacsdiureticumok bevezetése után e vegyületeknek drámai hemodinamikai hatása tűnt szembe és nagy várakozással tekintettek e vegyületeknek várható kedvező hatása elé a beszűkült vese-funkcióju betegekben. Lásd a 2. ábrát). A furosemid akut hatásának vizsgálatát egy kb. 1/10 vesével rendelkező krónikus interstitialis nephritises betegen mutatjuk be. A diureticum (500 mg furosemid „Lasix special”) jelentős változást okozott a renális hemodinamikában. Emelkedett a glomerulusfiltratio (GFR); a vese plazmaátáramlása (renal plasma flow; RPF), csökkent a filtrációs frakció (FF); fokozódott a víz (V) és az oldottanyag- (C_{osm} = ozmolalis clearance) kiválasztás, valamint a nátrium- és káliumkiválasztás. A koncentráló működés gátlása (a szabadvíz-reabsorptio = $T_{H_2O}^c$ csökkenése) a furosemid hatására jellemző várható változás itt is bekövetkezett. Régebben ilyen leletek alapján látták indokoltnak a diureticumok rendszeres használatát. A kacsdiureticumok glomerulusfiltrációt és főként a „renal blood flow”-t növelő akut hatása túl-



2. ábra. A furosemid akut hatása vesebetegben

A furosemid akut hatásának vizsgálata kb. 1/10 vesével rendelkező krónikus interstitialis nephritises betegen.

A diureticum jelentős változást okozott a renális hemodinamikában (GFR = glomerulusfiltratio; RPF = renal plasma flow = plazmaátáramlás; FF = filtrációs frakció), a víz- (V) és oldottanyag- (C_{osm} = ozmolalis clearance) kiválasztásban, a koncentráló működésben ($T_{H_2O}^c$ = szabad víz reabsorptio), valamint a nátrium- és káliumkiválasztásban

(Radó J: Diureticumok vesebetegségeken. Hypertonia és Nephrologia 1998; 2:117-125. A szerk. engedélyével)

4. táblázat

A diureticum szerepe a veseelégtelenségben dializált betegekben a napi vizelet- (ml) és nátriumkiválasztás (mmol) kacsdiureticum hatására*

	Vizelet (ml/24 h)	GFR (ml/min)	Nátriumkiválasztás (mmol/24 h)
Alap	417	1,13	29,6
Napi 500 mg furosemid	600	1,50	53,7
Napi 1000 mg furosemid	663	1,43	71,1

* Weisschedel és mtsai adataiból, idézve Ritz és mtsai által

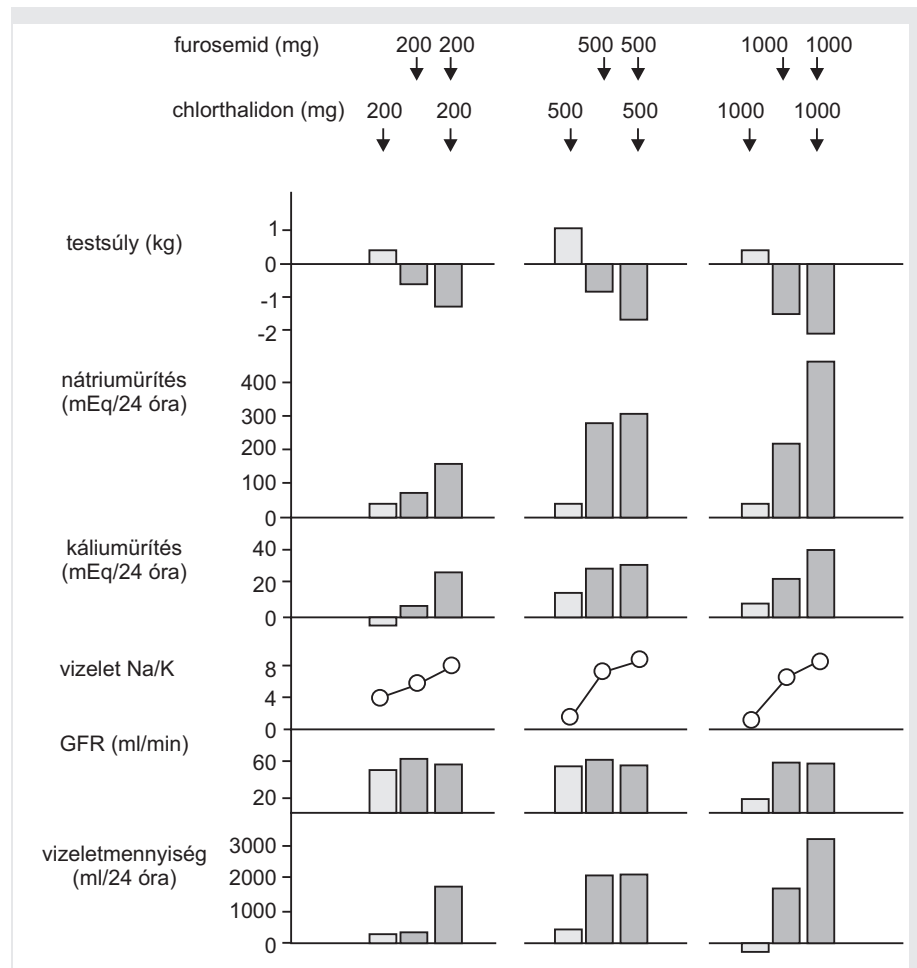
ben leginkább a kacsdiureticumokat használjuk, ezek közül is elsősorban a klinikai orvoslásban már 1964-ben bevezetett furosemidet. Sokkal kevesebbet adunk az ethacrynsavból (Uregyt; Edecrin), mert toxikusabb (ototoxikusabb is!), és ezért az adag a vesebetegekben szükséges mértékig kevésbé növelhető. Mégis nélkülözhetetlen az ethacrynsav olyankor, amikor furosemidet nem adhatunk (pl. sulfonamid-allergia esetén).

A veseelégtelenséggel járó oedema kezelése ugyan főként a furosemid (pontosabban a kacsdiureticumok) alkalmaz-

zott optimizmust támasztott alá. Felmerült, elméletileg, hogy a furosemid hatásától esetleg jobb oxigénellátást remélhetnek a még betegség nélkül is viszonylag alacsony oxigénellátásban részesülő, sérülékeny vesevelő-állományban. A proszttaglandin-E₂-termelődés fokozása is egy lehetséges mechanizmus a furosemid kedvező hatásában. Ebben a történelmi korokban a krónikus veseelégtelenségben a fenti cél elérésére hatalmas diureticumadagokat alkalmaztak (4. táblázat).

Az elméletileg várható előnyök ellenére azonban, a diureticumok krónikus szedésétől nem mutatkoztak egyértelmű eredmények. Gyakran a diureticumok hatására a plazmakreatininszint változása nélkül a vérkarbamidszint szignifikánsan emelkedett, a dialízis bevezetése nem tolódott lényegesen későbbre és hosszú távon a mellékhatások jelentkezése felülmúlta az esetleg várható csekély előnyöket. A leírtakból következik, hogy a nem oedemás és nem hypertoniás krónikus vesebeteg rendszeres diureticus kezelésének időszaka lejárt.

Az oedemás és hypertoniás krónikus (predialízises) vesebetegben a diureticumok alkalmazása valóban indokolt. Az oedemás állapotokban inkább intermittálóan, a hypertoniában inkább tartósan alkalmazzuk a gyógyszerket, azonban a szabálytól időnként el kell térni. Közismert, hogy a thiazidvegyületekre 30 ml/min GFR alatti clearance-ű betegek esetében kevésbé támaszkodhatunk, de hangsúlyoznunk kell, hogy olyan eset is van, ahol ez nem érvényes. A vesebetegek-



3. ábra. Diureticum rezisztencia áttörése chlorthalidonnal

A furosemid és a chlorthalidon (Hygroton) hatása külön-külön és együttesen, egy nephrosis-szindrómás betegben. Látható, hogy 1. a furosemidet és a chlorthalidont külön-külön alkalmazva jelentős adag ellenére is a beteg mindkettőre „rezisztens” volt. Ugyanezen adagokban együttesen viszont hatásosak; 2. magas és igen magas adagolásban a furosemid egymagában is hatásos; az előírtat és szokásosat meghaladó adagokban a chlorthalidon is hatásos egymagában adva. Mégis 3. az együttes adás hatékonysága meredeken emelkedik az adaggal. A gyógyszerek mellékhatást ezen adagolásban sem okoztak (Szende és Radó anyagából, 1970).

(Radó J: Diureticumok vesebetegségekből. Hypertonia és Nephrologia 1998; 2:117-125. a szerk. engedélyével)

zásán nyugszik, de azt is tudjuk, hogy a veseelégtelenségben a thiazidvegyületek nem mindig hatástalanok. Sok előrehaladott veseelégtelenségben érhetünk el thiazid vegyületekkel hatást, igaz a szokásosnál kissé magasabb (50–200 mg) adagolásban. Ma már elméletileg is alátámasztott az a korábbi tapasztalat, hogy *a furosemid elégtelen hatékonyságát az egyidejűleg alkalmazott thiazidvegyületek akkor is megjavítják, ha önmagukban nem lennének hatásosak* (16, 52). Ezért a kezelést a furosemid nagy adagjaival kezdjük, napi 2x400 mg per os (2x10 tabl.) az esetek jelentékeny részében elégséges és ritkán van szükség az adag megduplázására. Ha a kívánt hatás mégsem volt elérhető, a furosemid thiazidvegyülettel kombinálható (4). Tapasztalatunk szerint mérsékelt veseelégtelenségben a 400 mg (10 tabl.) furosemidhez 50–100 mg chlorthalidont, súlyos esetben 100–200 mg chlorthalidont adunk.

A 3. ábránkon bemutatjuk egy nephrosis-szindrómás betegünkön – akit még évtizedekkel ezelőtt, a diureticumok bevezetésének időszakában vizsgáltunk –, hogy előrehaladott vesebetegségben is lehetnek még hatásosak a thiazidok. Továbbá, hogy a „szokásos” adagokkal szemben rezisztens betegek jó diureticus választ adhatnak nemcsak a kacsdiureticum nagy adagjaira, hanem a thiazid vegyületek nagy, illetve extrém adagjaira is. A diureticumrezisztencia áttörése chlorthalidonnal a 3. ábránk címe, magában foglalja az „áttörést” a thiazid és kacsdiureticum szokásos adagjainak kombinációjával, illetve mindkét diureticum extrém adagjainak külön-külön alkalmazásával és annak megvilágításával, hogy az extrém adagok együttes adása további potenciózódást okoz, tehát az adott esetben maximális („csúcs”) diureticus hatás még az egymagukban alkalmazott extrém adagokkal sem volt elérhető.

Ha a furosemidet naponta 2–3 alkalommal alkalmazzuk, a thiazidot csak egy ízben (lehetőleg reggel) adjuk. A furosemid hatástalansága áttörésének másik útja az intravénás infúziós kezelés (amit természetesen szintén kombinálhatunk thiazid adásával). Ilyenkor 2 ampulla (40 mg) furose-

mid „kezdő dózis” után infúzióban óránként ugyanennyit adagolunk 5–6 órán át, összmenyiségben tehát 240–280 mg-ot. Ma már hazánkban is kapható a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kezeléséhez szükséges nagy adag (250 mg) furosemidet tartalmazó 25 ml-es ampullában kiszerelt koncentrátum infúzióhoz (Furon). Előállítottak 500 mg furosemidet tartalmazó tablettát is. A compliance-t segíti elő, ha 10–20 etc tabl. furosemid helyett a betegnek csak 1 vagy 2 tablettát kell bevennie. A kacsdiureticumok adagját veseelégtelenségben azért kell emelni, hogy kellően növelve a plazmában a gyógyszer-szintet a glomerulusokból a hatáshoz szükséges jelentékeny mennyiség filtrálódjon a vesetubulusokba. A veseelégtelenségben ugyanis egyrészt a glomerulusfiltratio beszűkülése miatt csökken a gyógyszer kiválasztása a vizeletbe (a vesetubulusokba), másrészt a szervezetben felhalmozódó organikus savak proximális tubularis kiválasztása vetélkedik a furosemid secretiójával. Nephrosis-szindrómában tovább csökkenhet a furosemid proximális tubularis hatása a proteinuria miatt (33).

A furosemid rendes napi adagja a nem vesebetegekben 20–120 mg per os; a nem vesebajos refrakter oedémában sem szokás napi 2-szer 200 mg–3-szor 400 mg fölé emelni az adagot. Krónikus veseelégtelenségben (beleértve a legrezisztensebb vesebajos oedémás betegeket is) a napi furosemid adag 2-szer 120 mg-tól 3-szor 1000 mg-ig terjed. *A túlzottan nagy adagok elkerülésére, a kacsdiureticumok folyamatos intravenás infúzióban is adhatók, és jóval hatásosabbak, mint bolus intravenás injectióban, azonos gyógyszer-mennyiségeket figyelembe véve.*

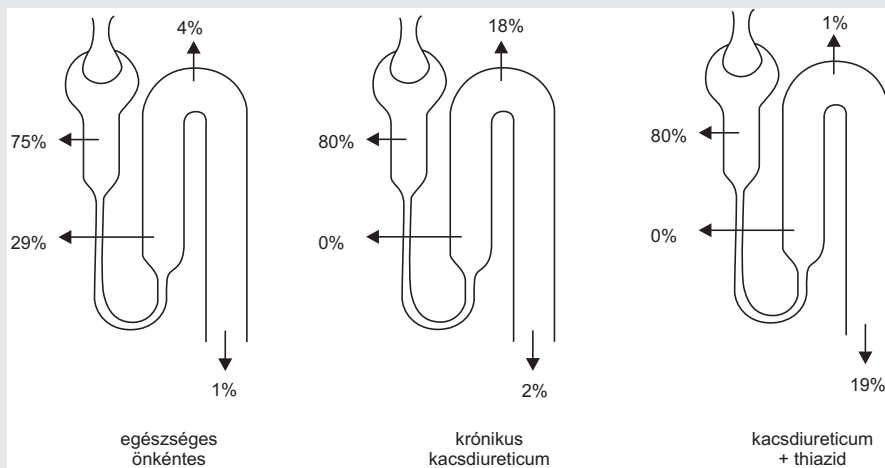
Nagyon pontos hasonló vizsgálatakat a bumetanid kacsdiureticummal is végeztek. A 12 órán át egyetlen intravenás infúzióban adott 1 (!) mg bumetanid hatásosabb volt, mint 6 (!) mg 6 óránként két ízben intravenás bolusban adva (97). A furosemid veseelégtelenségben relatíve hatásosabbá válik, mint a bumetanid (3). A furosemidnek ugyanis csökken a nem renalis eliminációja, és így a furosemid koncentrációja a vesetubularis folya-

dékban magasabb lesz, ahol a diureticum (a tubulussejtek luminalis felszínén) kifejti a natriureticus hatását. A bumetanidról tudni kell, hogy 40-szer erősebb, mint a furosemid (a nem vesebetegeken); az adagja 1 vagy 2 mg. Veseelégtelenségben viszont gyengül a hatékonysága, és csak 20-szor olyan erős, mint a furosemid. Per os legalább 6 vagy 8 mg adandó belőle.

Még a furosemidnél is jóval hatásosabb a *muzolimin*, az egyetlen diureticum, amely nem a vesetubulus belső felszínén hat, hanem a peritubularis folyadék útján a tubulussejtek külső, basolateralis membránján. A muzolimin esetében tehát elmarad az organikus savakkal való versengés (és kiszorulás) a proximális vesetubulusban, ami a furosemidre és az összes többi sulfonamid kacsdiureticumra egyaránt jellemző.

Megemlítendő, hogy veseelégtelenségben egymagában is használható diureticum a *metolazon* (43), mely kémiaiilag inkább thiazidvegyület, de hatásereőségben a thiazidvegyületek és a kacsdiureticumok között foglal helyet. Hatékonyságát kettős támadáspontjának köszönheti; a distalis tubuluson kívül még a proximális tubusra is hat. Veseelégtelenségben ebből is magas adag (napi 10–25 mg) adandó.

Végül feltétlenül meg kell említeni, hogy a thiazidvegyületeket is csak nagy adagban érdemes adnunk veseelégtelenségben: ha az állapot még nem oly előrehaladott, hogy ne várhatnánk hatást ezen gyógyszerektől, illetve csak a kacsdiureticumot thiaziddal kombinálva várhatunk hatást, mivel az egymagában alkalmazott kacsdiureticum natriureticus hatását felfüggeszti a distalis tubularis nátriumreabsorptio (92). Ritz (94, 95) ábráján (4. ábra) látható, hogy az egészséges egyénben a Henle-kacsban a filtrált nátrium 20%-a visszaszívódik. „Ha” a furosemid teljesen felfüggeszteni a Henle-kacsban a nátriumreabsorptiót (= 0%), akkor a nátrium leginkább a distalis tubulusban szívódik vissza (= 18%), bár a vizeletben kiürülő nátrium mennyisége is fokozódott (1%-ról 2%-ra). Ha a furosemid alkalmazásával egyidejűleg egy thiazidvegyületet is adunk, az megakadályozza a distalis nátriumreabsorptiót is



4. ábra. A diureticumrezisztencia áttörésének sémája

A kacsdiureticum natriureticus hatását felfüggeszti a distalis tubularis nátriumreabsorptio. Egészséges egyénben a Henle-kacsban a filtrált nátrium 20%-a visszaszívódik. Ha a furosemid teljesen felfüggeszti a Henle-kacsban a nátriumreabsorptiót (= 0%), akkor a nátrium leginkább a distalis tubulusban szívódik vissza (= 18%), bár a vizeletben kiürülő nátrium mennyisége is fokozódott (1%-ról 2%-ra). Ha a furosemid alkalmazásával egyidejűleg egy thiazidvegyületet is adunk, az megakadályozza a distalis nátriumreabsorptiót is (= 1%) és lehetővé teszi, hogy a korábban a Henle-kacsban visszaszívódott majdnem teljes nátriummennyiség (19%) kiürüljön a vizelettel, óriási natriuresist okozva [Ritz és mtsa. A szerző engedélyével]

Radó J: Diureticumok vesebetegségekben, Hypertonia és Nephrologia 1998; 2:117-125. a szerk. engedélyével)

(=18%-ról 1%), és lehetővé teszi, hogy a korábban a Henle-kacsban visszaszívódott majdnem teljes nátriummennyiség (19%) kiürüljön a vizelettel, óriási natriuresist okozva. Saját klinikai anyagunkon szerzett tapasztalatok alapján a furosemid és chlor-thalidonra külön külön rezisztens betegekben az együttes adáskor bekövetkező farmakológiai szinergizmus (potencirozódás) drámai kibontakozódását dokumentáltuk (52-58, 75-77, 83, 84, 90).

A támadáspontok a veseelégtelenségben módosulnak és a legújabb kutatások szerint a furosemid is gátolja (akárcsak a thiazidvegyületek) a gyűjtőtubulusok nátriumcsatornájában a nátrium reabsorptióját. Ez a hatás egy nem (nátrium és klór) kotranszportot képviselő mechanizmus útján következik be, és hozzáadódik a Henle-kacshatáshoz. A furosemid harmadik támadáspontja a proximális tubulusban van, ennek éppen veseelégtelenségben van kiemelkedő a jelentősége. Ezért fordulhat elő, hogy (a 40 perc alatt intravenásan beadott) 1000 mg furosemiddel oly magas intratubularis

gyógyszer-koncentráció volt elérhető, hogy a glomerulusfiltratio 86%-a vizeletként kiürült. Ez a hatás csak proximális tubularis támadásponton történhetett, mivel a filtratumnak a Henle-kacsba jutó normálisan 25%-a gátlásának ekkora eredménye nem lehetett. A kacsdiureticumok főleg a hármas támadáspontjuk miatt töltene be különleges jelentőséget a vesebetegek kezelésében.

Veseelégtelenségben a diureticumok hatékonysága, kiválasztása, anyagcseréje, felhalmozódása és sok minden más megváltozik, ami miatt a kezelés egész stratégiája módosul a többi oedémás betegséghez képest. A diureticumok a vesecsatornácskák üregét körülvevő falban bénítják a nátriumreabsorptio transzportmechanizmusait. A vesebetegség csökkenti a diureticumoknak a tubuluslumenbe való jutását, ezért gyengül a nephronbéli hatás. A diureticumoknak a bélből való felszívódása is meglágyabbodott oedémás vesebetegekben, bár végül is a bevett gyógyszer mennyiség bekerül a keringésbe és ezáltal a vesébe. Ezek a körülmények magyarázzák a diuresisnek

a gyógyszer beadását esetleg csak fél nappal követő késleltetett megindulását is. A diureticumok felhalmozódnak a testnedvekben, amit a romló gyógyszerkiválasztáson kívül a diureticus molekulák vesék általi elégtelen méregtelenítése is okoz. Ehhez járul hozzá, hogy a vesebetegségben a diureticumok hatékonyságának eléréséhez igen nagy adagok alkalmazására van szükség. A szervezetben felhalmozott óriási diureticum mennyiség szerepet játszik a nem kívánatos következmények, így az osteoporosis fokozódása, az ototoxicitás stb. kialakulásában. Ismert tény, hogy a szájon át bevett furosemid adagjának csupán fele szívódik fel a bélből, de ez abból a statisztikából adódik, hogy egyes betegekben a beadott mennyiség 90%-a, másokban azonban csak 10%-a (3, 104). Érthető, hogy az utóbbi betegek esetében a vesebetegségben amúgy is szükséges nagy furosemidadagoknak a többszörösét kell alkalmazni. A furosemidhez hasonlóan, az amilorid maga és a triamteren metabolitja is felhalmozódik a szervezetben, ez is oka a veseelégtelenségben alkalmazott antikalureticus gyógyszerek (hyperkalaemia) veszélyének. Vesebetegekben a diureticum hatékonyságának megítélése jóval nehezebb, mint más betegekben. A nem renalis vizenyőkben, a kacsdiureticum intravenás beadása után a diureticus hatás percekben belül megindul, és még a per os alkalmazás esetén is a vizelethajtó fél órán belül hat. A renalis oedémában azonban előfordul, hogy a hatás csak 8–12 órával a beadás után indul meg, és legfeljebb 24 óra múlva ítéltető meg kellően. A megítélést az is nehezíti – az időtényezőn kívül –, hogy a diureticum alkalmazását követően meginduló diuresis nem olyan tömeges és szinte sohasem olyan világos, „csapvíz”-szerű, mint a nem vesebetegekben. Nagy adag diureticummal is csak viszonylag csekély eredményre, pontosabban lassú diureticus hatásra (az időegységre vonatkoztatott kevés vizeletmennyiségre) számíthatunk.

A thiazidvegyületek fontos szerepet játszanak a diureticumrefrakter állapot leküzdésében kacsdiureticumokkal való együttes felhasználásban. A kacsdiureticumok és a thiazidvegyületek kombi-

nált alkalmazásakor igazi farmakológiai szinergizmust észlelünk (1-5, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95). A vesebetegeken a Henle-kacsot érintő és a proximális, valamint a distalis tubulusra vonatkozó hatások összegeződnek. A diureticus-natriureticus eredmény azonban még kifejezettebb, mint az egyszerű addíció, mert a thiazid a furosemid Henle-kacshatását „elnyel” distalis tubularis mechanizmust is felfüggeszti. Kimutatták, hogy a tartós furosemidkezelés fokozza a thiazidvegyületekre adott diureticus választ (32), mert a distalis kanyarulat csatorna szerkezeti adaptációjával (a tubulussejtek hypertrophiájának létrehozásával) növeli a Henle-kacstól (a furosemid támadáspontjától) distalisabb nephronszakaszokban a nátrium és víz reabsorptióját. Ez a szervezet védekező adaptációja az erős diureticum volumen-depletiót okozó hatásával szemben. A thiazidok bevezetését megelőző huzamos kacsdiureticum-használat a két diureticum kombinált alkalmazásakor a vesebetegekben az ismert farmakológiai szinergizmust még tovább potenciálja. A kacsdiureticumok és thiazidvegyületek, illetve a metolazon kombinációja igen eredményes. A veseelégtelenségnél leírt nagy furosemidadagok, per os 400 mg (10 tabl.) napi 3-4-szeri adása jön szóba, és csak ezután a thiazidvegyülettel való kombináció. Megkísérélhető a már szintén részletezett infúziós kezelés (97), és thiaziddal való kombinálása (4). A gyakorlott szakember kellő monitorozás mellett, valamint a kockázat és előny mérlegelése után esetleg káliummegtakarító diureticumot is bevonhat a kombinációba.

NEPHROSIS-SZINDRÓMA

Nephrosis-szindrómában gyakran rendkívüli diureticumrezisztenciával kell szembe néznünk. Ennek oka nemcsak a proximális és/vagy distalis nephron excesszív mértékű nátriumreabsorptiójában van. A hypalbuminaemia miatt megnövekedett extracelluláris térbe való folyadékkiáramlás rengeteg diureticumot visz magával és von el a vesétől. Továbbá az extrém fokú albuminuria megnöveli a *fehérjéhez*

hez kötött furosemid mennyiségét, mely úgy ürül a vesén át a vizeletbe, hogy a hatékony (fehérjéhez nem kötött „szabad”) furosemidből szinte semmi sem jut el a vesecsatornabéli támadáspontra. A nehézségek halmozódnak, ha a nephrosis-szindrómához veseelégtelenség is csatlakozik.

Albuminuriában a fehérjéhez való kötés következtében intratubularisan csökken a szabad furosemidszint, mely a Henle-kacs Na-K-2Cl kotranszporterjére hat. Ezt felfüggeszthetjük, warfarin adagolásával. Ilyenkor megnövekszik a diureticum hatása, mert az addig albuminhoz kötött furosemidet a fehérjéről leszorítva megnöveljük a szabad furosemid szintjét (33) (5. táblázat).

Végül, a kézikönyvek a szélsőségesen alacsony (2 g/dl alatti) szérumalbuminszint esetén a furosemidnek albumin infúzióval együttes adását javasolják. A nephrosis-szindróma etiológia szempontjából rendkívül heterogén kórkép a „minimal change”-től a bilaterális vesevéna-thrombosisig. Az oedema diureticummal való befolyásolhatósága méginkább különbözik. A tünetcsoport „underfill” és „overflow” mechanizmusából valószínűleg az utóbbi gyakoribb. Lényege a proteinuria következtében a víz és a só retentiója, mely az extracelluláris tér expanszióját okozza. Nephrosis-szindrómában különös, hogy a proximális nephronban a nátriumreabsorptio nem mindig excesszív, de annál kifejezetten a distalis nephronban. Ráadásul

azzal is számolnunk kell, hogy az avid nátriumreabsorptio a distalis nephronban nem vagy nem tisztán aldosteronhatáson alapszik, így a refrakter oedema és a renin-angiotenzin-aldosteronrendszer suppressiójának furcsa kombinációja állhat elő. Az említett pathogenesis alapján talán érthető, hogy az aldosteronproduktió háttérbe szorító ACE-gátló kezelés sok csalódást okozott a nephrosis-szindrómában. A diureticumrezisztenciát az is fokozza, hogy a nephrosis-szindrómával járó hypoalbuminaemia a furosemid kisebb mennyiségét tartja fehérjekötésben, és fokozza a diureticum jelentékeny hányadának nonrenalis eliminációját. A vesetubulusokba jutó fehérje viszont a tubulussejtek apicalis membránján (a lumen felőli oldalon) megakadályozza, hogy a furosemid a receptorához kötődjön. A felsoroltak nem kevesebb, mint 60-75%-kal csökkenthetik a furosemidválaszt. Az mindenesetre bizonyos, hogy egyes diabeteses nephropathiás és alkoholos hepatopathiás esetekben az oedema a legszélsőségesbben rezisztens. Mindazonáltal, *a széles spektrumú diureticumkombináció, a kacsdiureticum excesszív adagja + nagy adag thiazid vagy/és metolazon* (1-5, 52-58, 75-77, 83, 84, 90, 92, 94, 95), *valamint az óvatosan egyidejűleg adott káliummegtakarító vegyület, kivételesen többfajta káliummegtakarító diureticum együttesen* (25-29), *ilyen esetekben is célhoz vezethet.*

5. táblázat

A fehérjekötés szerepe a diureticumrezisztenciában: a klórreabsorptio gátlása a Henle-kacs felszálló szárában furosemiddel fehérjekötés nélkül és fehérjekötéssel micropunctiós vizsgálatokban

<i>Klórreabsorptio alaphelyzetben (mmicroaeq/min)</i>	<i>Klórreabsorptio gátlása furosemiddel (µaeq/min)</i>	<i>Klórreabsorptio gátlás felfüggesztve albuminnal (µaeq/min)</i>	<i>Klórreabsorptio gátlása visszaállítva warfarinnal (µaeq/min)</i>
Kontroll	Furosemid	Furosemid + albumin	Furosemid + albumin + warfarin
1386	886	1248	851

[Kirchner et al (33) micropersufiós adatai: A furosemid fehérjekötésének szerepe a diureticum rezisztenciában: az albumin (3,8 µmol) hatása a klór reabsorptio furosemiddel (6 µmol) való bénítására az izolált és áramoltatott Henle-kacsban]

Emlékezetben tartandó azonban, hogy a nephrosis-szindrómában a „diureticus áttörés” több veszéllyel jár. Krónikus renalis insufficienciában a káliummegtakarító vegyületek életveszélyes hyperkalaemiát okozhatnak (63, 65), de a túlzott diureticus eredménynek plazmavolumen és glomerulusfiltratio csökkenése révén a veseelégtelenség akut exacerbatiója is lehet következménye. A kezelés közben kifejlődő akut veseelégtelenség pedig a diureticum által okozott akut interstitialis nephritis fellépését is jelezheti).

DIURETICUMOK

A MŰVESEKEZÉSBEN

A hemodializált betegekben az igen nagy furosemidadagok hatására az ún. „residualis” diuresis fokozódott (2. táblázat). Látható, hogy kacs-diureticum hatására a dializált betegekben a napi vizelet- (ml) és nátriumkiválasztás (mmol) növekedett. Idővel azonban az így megnövelt vizeletmennyiség is lassan elapadt. A művesekezések közötti intervallumot általában nem lehetett ezzel a módszerrel *tartósan* megnövelni. A viszonylag csekély értékű residualis vizelet átmeneti növelése inkább psychés, mint tényleges előny. Ma már úgy látjuk, hogy a nemkívánatos hatások figyelembevétele alapján is általában célszerűtlen a művesekezésben részesülő betegeknek a diureticumadás.

A krónikus veseelégtelenség enyhítését célzó, egykor oly „divatos” ún. „*forszírozott diuresis*” terápiás beavatkozásról kell néhány szót szólnunk. A kórházi gyakorlatban sokszor éltek ezzel az eljárással, főként olyan intézményekben, ahol nem volt nephrologiai háttér (osztály, műveseállomás, szakkonziliárius) és a nagyon előrehaladott állapotban felfedezett veseelégtelenséget is kezelni óhajtották, esetleg csak ideiglenesen, amíg a megfelelő szakintézetben a beteg elhelyezhető. E motívációk indokolhatták talán, hogy az eljárásra nem alakult ki egy általánosan elfogadott standardizált protokoll. A

gyakorlat elve többnyire az volt, hogy nagy mennyiségű furosemidet néhány óra alatt intravenás infúzióban adtak egy vagy több liter sóoldat kíséretében. Az eljárást nemegyszer több napon át ismételték. A hígulási effektus következtében előfordult, hogy átmenetileg csökkent a szérumkreatinin- és/vagy -karbamidszint, de az eljárás indikációját sokszor kiterjesztették az oedemás, sőt a standard diureticum-adagokra refrakter oedemás betegekre is. Végül is az oedemáját kiüríteni nem képes beteg sokszor jóval nagyobb sóterhelésben részesült, mint amit diureticumhatásban is kiválasztani képes lett volna, és végeredményben csupán a visszatartott vízmennyiség növekedett. Az egykor nagyon divatos „forszírozott diuresis” következtében sok iatrogen volumenexpánzió és cardialis insufficiencia fejlődött ki. (Egy ilyen betegben, amikor kezelésre átvettük, a „forszírozott diuresissel” járó vízvisszatartás a testsúly több mint 20 kg-os növekedését idézte elő. Megfelelő diureticus kezeléssel a beteg meggyógyult).

EGYÉB BETEGSÉGEK

A diureticumok alkalmazása számításba jön a nephrogen diabetes insipidus kezelésében, a bikarbonátvesztés kivédésére a renalis tubularis acidosis bizonyos formáiban, a hypercalcuria ellensúlyozására a nephrolithiasis egyes eseteiben, a hypercalcaemia akut terápiájára és bizonyos mérgezések detoxikálására. Diabetes insipidusban (centrális és nephrogen típusában egyaránt) diureticumok (elsősorban a thiazidvegyületek) hatására a diuresis mintegy 50%-kal csökken, ezt a jelenséget „paradox antidiuresisnek” nevezik (61, 74). Hosszú időn át ez az egyetlen kezelésmód állt rendelkezésre (a só- és fehérjebevitel étrendi megszorításán kívül) nephrogen diabetes insipidusban, s ezért annak súlyos eseteiben életmentő volt. Napi egyszer vagy kétszer 25 mg hydrochlorothiazid vagy chlorthalidon féken tarthatja a polyuriát. A diureti-

cumok hatására bekövetkező sóvesztés az extracellularis tér beszűkülése útján csökkenti a veseperfusiós nyomást és ezzel a glomerulus filtratiót. Így járulva hozzá az egyéb mechanizmusok által is vezérelt proximalis tubularis nátrium- és vízreabsorptio excessiv fokozásához beszűkítve a distalis nephronba jutó folyadékmennyiséget. Ez amúgy is még tovább csökken a belőle (antidiureticus hormon nélkül is) visszaszívódó folyadék révén, és így a korábbinál jóval kevesebb vizeletmennyiség ürül ki, vagyis javul a diabetes insipidus. A „diureticum antidiuresisnek” ez a mechanizmusa egyaránt javuláshoz vezet a centrális és nephrogen diabetes insipidusban. Analóg módon enyhül a bikarbonátvesztés a renalis tubularis acidosis proximalis (és bizonyos esetekben a distalis vagy kevert) típusában is (62). Végül, feltehető, hogy a hypercalcuriában és nephrolithiasisban is (részben) hasonló okból csökken a kalciumvesztés (93), és ezáltal megelőzhető az intrarenalis calcificatio (nephrocalcinosis) és bizonyos fajta (pl. kalcium-foszfát) vesekövek képződése is. A thiazidok a distalis tubulusban a nátrium és klór kotranszporter gátlásával is fokozzák (a calbindin útján) a direkt transcellularis kalciumreabsorptiót, mint ezt részletesen kifejtettük a Thiazidok fejezetben, az I. részben (Hypertonia és Nephrologia, 2003; 7 (3-4):162–176.) (17/a). Emlékezetben tartandó azonban, hogy a thiazidok hatása néha túllő a célon, és a hypercalcuria mérséklésén túl olykor jelentős, sőt akár életveszélyes hypercalcaemiát is okozhat. Ez inkább akkor fordul elő, ha a háttérben mellékpajzsmirigy-adenoma (vagy -hyperplasia) által okozott primer hyperparathyreosis húzódik. A thiazidkezelés bevezetése kapcsán fellépő klinikai tünetekkel is járó hypercalcaemia minden esetben primer hyperparathyreosisra gyanús (63).

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 bendrofluzide, 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 antihypertensiv 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 hypertoniabetegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Az MHT állásfoglalása. VI. kiadás 2003 november. Hypertonia és Nephrologia 2004; 8 (S2):13–52.
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. Kálium megtakarító 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 káliumgrádiens jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben. Hypertonia és Nephrologia 2000; 4:93-99.
30. Herman E, Radó J. Fatal hyperkalemic paralysis associated with spironolactone. 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 insulinresistentiával 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. Eplerenon, 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, Koepsell 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 alpha-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. Tüdőoedema haemodialysis alatt ACE-gátló okozta veseelégtelenségben. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:87-91.
49. Radó J, Csabada M. Gyógyspironolacton által okozott hyperkalemiás 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 káliumkiválasztásban 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 terápiáról. *Gyógyszerpiac* 1997; 5:12-16.
55. Radó J. A diureticus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hippocrates* 2002; 4:14-17.
56. Radó J. Tévhitek (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. Eukalemiás 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. Hyperkalemiák. *Orv Hetil* 1999; 140:2611- 2618.
66. Radó J. Fokozódó hyperkalemia tartós captopril kezelés alatt (pharmacológias 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 hyperkalemia 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 vesebetegekben. *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 szövödménye 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 antiidiuresisben. *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. Rado JP, Marosi J, Szende L, Tako J. Hyperkalemic changes during spironolactone therapy for cirrhosis and ascites with special reference to hyperkalemic intermittent paralysis. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16:874-86.
80. Radó JP, Szende L, Szűcs 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-anyagcsere 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 antiidiuresis by glybenclamide 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 antiidiuretic 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) diureticus 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 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, Esparza 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.

Egészséggel kapcsolatos életminőség és krónikus veseelégtelenség

Quality of life and end-stage renal disease

Barótfi Szabolcs^{1,2}, Novák Márta^{1,3}, Mucsi István^{1,4,5}

¹Semmelweis Egyetem Budapest, Magatartástudományi Intézet, Pszichonefrológia Munkacsoport, ²Quintiles Magyarország Kft, Budapest, ³Dept. of Psychiatry, University Health Network, University of Toronto, Canada, ⁴Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, ⁵SE-FMC Dialysis Központ, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):20–29.

ÖSSZEFOGLALÁS Az életminőség mérése a klinikai kutatásban az utóbbi években egyre nagyobb jelentőséget kapott. A betegséggel, illetve a kezeléssel járó kellemetlenségek nagymértékben befolyásolják a betegek életmódját, életminőségét, ugyanakkor ezek a problémák a kezelés hatékonyságának jellemzésére hagyományosan használt biológiai és klinikai paraméterekkel csak ritkán követhetők. Az egészséggel összefüggő életminőség mérésének célja pontosan annak meghatározása, hogy az adott betegség, illetve a kezelés a beteg mindennapi életére milyen hatással van. Az életminőség vizsgálatoknak az új ismeretek megszerzése mellett alapvető célja olyan megbízható mérőeszközök kialakítása, amelyek a klinikusoknak is segítségül szolgálhatnak a különböző kezelési eljárások közötti választásban, a terápiás erőfeszítések hatékonyságának javításában.

Az életminőség a betegek morbiditásának és mortalitásának a klinikai paraméterekkel egyenrangú, független prediktora. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a megélt életminőséget számos klinikai és pszichoszociális tényező befolyásolja. Jelen összefoglaló közleményben áttekintjük a krónikus vesebetegek életminőségére vonatkozó ismereteket, bemutatjuk az életminőség mérésére szolgáló eszközöket.

Kulcsszavak: életminőség, egészséggel összefüggő életminőség, krónikus vesebetegség, dialízis

SUMMARY Assessment of health related quality of life (HRQoL) has recently become increasingly important in clinical studies. Symptoms of the disease and treatment complications have an important effect on quality of life (QoL) as perceived by the patients and this effect is often not captured by conventional biological and clinical parameters used in clinical practice or used to assess effectiveness of different treatments. Understanding how disease complications or the therapy itself affect the patients' everyday life is the purpose of quality of life studies. These studies aim at both obtaining new information on factors affecting QoL and to develop reliable and valid measures that can be used by clinicians to decide between different treatment options and to improve outcomes of the management of chronic diseases.

QoL has been recognized as an independent and important predictor of patient morbidity and mortality. QoL of patients with end-stage renal disease is influenced by many clinical and psycho-social factors. In this paper we review information obtained in quality of life studies involving patient with end stage renal disease and will also discuss issues related to measures that are used to assess HRQoL.

Key-words: Quality of life, Health-related quality of life, End-stage renal disease, Dialysis

Levelezési cím:

Dr. Mucsi István
21 Mayfair Ave, Apt.414. Toronto, Ontario
M5N 2N5 Canada
e-mail: novis@elender.hu
fax: 210-2955

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Életminőség és egészséggel kapcsolatos életminőség
Az életminőség mérése
Vesebetegek körében gyakrabban használt életminőség-kérdőívek
Vesebetegek életminősége
Az életminőség mint a morbiditás és mortalitás prediktora
Összefoglalás
Irodalom

BEVEZETÉS

A krónikus veseelégtelenség progressziója során a betegeknél előbb-utóbb megjelennek olyan tünetek, szövődmények, amelyek mindennapi életüket, munkaképességüket jelentősen befolyásolják. E döntő fontosságú tényezők jelentős része a betegek állapotának jellemzésére leginkább alkalmazott klinikai paraméterek számára „láthatatlan”, azokkal nem mérhető, ugyanakkor az életminőség mérésére alkalmazott kérdőívek éppen e paraméterek mérését célozzák meg. Ezért manapság a klinikai vizsgálatokban, s hasonlóképpen a költséghatékonysági vizsgálatokban a terápiás eljárások összehasonlításánál, értékelésénél az életminőség a hagyományos, „kemény” klinikai végpontok mellett önálló vizsgálati végpontként szerepel.

Összefoglalónkban a fogalom meghatározását követően röviden áttekintjük a krónikus vesebetegek életminőségének vizsgálatára gyakrabban alkalmazott kérdőíveket, majd összefoglaljuk a krónikus vesebetegek életminőségének vizsgálata során összegyűlt legfontosabb irodalmi adatokat. A kérdéskör általános vonatkozásai iránt érdeklődő olvasóknak javasoljuk a közeljövőben megjelenő összefoglalónk elolvasását (1).

ÉLETMINŐSÉG ÉS EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG

Általános értelemben az életminőség igen komplex, alapvetően szociológiai fogalom, mely *McDowell és Newell* (1987) szerint „vonatkozik az anyagi körülmények megfelelőségére és az emberek ezen körülményekkel kapcsolatos érzéseire” (2). Az egészségügy keretein belül, szűkebb értelemben az egészséggel kapcsolatos életminőséggel (Health Related Quality of Life – HRQOL) foglalkozunk, jelezve, hogy számos olyan tényezőt (pl. jövedelem, szabadság, lakókörnyezet), mely globálisan az életminőség fontos meghatározója, figyelmen kívül hagyunk, hogy a hangsúly az egészséggel szorosabban összefüggő tényezőkre kerüljön. A közleményben a továbbiakban HRQOL-ról lesz szó, az „életminőség” kifejezést az

1. táblázat

Az egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) főbb doménjei

Fizikai (testi)	Pszichológiai (mentális)	Szociális (társas)	Betegséggel kapcsolatos
- Funkcionális kapacitás, erőnlét - Önellátás - Munkaképesség	- Elégedettség - Jóllét (well being) - Önértékelés - Szorongás - Depressio	- Foglalkozási rehabilitáció - Pihenés, szórakozás - Családi és társas kapcsolatok	- Tünetek, fájdalom - Betegségteher - Betegelégedettség

egészséggel kapcsolatos életminőség szinonimájaként használjuk.

Az egészséggel kapcsolatos életminőség fogalma az egészség testi, pszichológiai és szociális doménjeit, valamint a betegséggel kapcsolatos területeket foglalja magába (1. táblázat) annak figyelembe vételével, hogy ezek elkülönülő, a páciens tapasztalatai, hiedelmei, értékei, elvárásai és percepciója által alapvetően befolyásolt területek. Ennek megfelelően fontos annak hangsúlyozása, hogy az életminőség az egyénnek saját egészségi állapotáról alkotott szubjektív véleménye, a betegség megélésén, a betegséghez való alkalmazkodáson alapul (3). Ennek értelmében még a (önbecslésen alapuló, „self reported”) fizikai teljesítőképességet, funkcionalitást leíró értékek sem azt jelentik, hogy a páciens milyen fizikai állapotban van, hanem azt, hogy milyen állapotúnak *érzi magát*. Az „objektív” tényekhez és adatokhoz szokott szakemberek számára szükségesnek tartjuk annak hangsúlyozását, hogy ez a „szubjektív” paraméter a betegek morbiditásának és mortalitásának független és erős prediktora (4, 5, 67, 68).

AZ ÉLETMINŐSÉG MÉRÉSE

Igazán pontos információt egy ember életminőségéről csak hosszú interjú során lehet kapni, erre azonban csak ritkán, például új kérdőívek kidolgozása során szokott sor kerülni. Különösen nehéz a feladat akkor, ha az életminőséget vagy annak egyes területeit kvantitatív akarjuk meghatározni. E célra a gyakorlatban leggyakrabban egy komplex elméleti koncepció (10) alapján korábbi interjúk, valamint fej-

lesztő munka, ismételt pszichometriai analízis és értékelés alapján kidolgozott kérdőíveket használunk. Ezekben számos kérdés található, s a kérdésekre adott válaszokra meghatározott pontszámot adunk, s ezeket egy matematikai algoritmus alapján átalakítva kapjuk meg az adott „domain” vagy skála összpontszámát.

Az életminőség vizsgálatok kezdeti éveiben a vizsgálok nagy része nem megfelelően kifejlesztett és nem validált mérőeszközt alkalmazott (11, 12). Mára már kialakult azoknak a kérdőíveknek a köre, amelyek alkalmasak a krónikus betegségben szenvedők, így a krónikus vesebetegek egészséggel kapcsolatos életminőségének vizsgálatára.

További problémát okoz, hogy a „jó minőségű”, gondosan kifejlesztett, pszichometriai módszerekkel „bemért”, és széles körben tesztelt kérdőívek eredeti nyelve a legtöbb esetben angol, így további munkára, adaptálásra, kulturális validálásra van szükség, mielőtt egy másik nyelvterületen alkalmazhatnánk. A fordításnak és adaptálásnak széles körben elfogadott, publikált módszertani ajánlásoknak megfelelően kell történnie (1, 13, 14).

VESEBETEGEK KÖRÉBEN GYAKRABBAN HASZNÁLT ÉLETMINŐSÉG-KÉRDŐÍVEK

Általános kérdőívek

Ezzel a kérdőívtípussal mérhető az *egészséggel összefüggő életminőség* általában. Olyan kérdéseket tartalmaz, melyeket az emberek jelentős része fontosnak gondol az életminőség szem-

pontjából. Így ez bárkivel – „egészségesekkel” is felvehető, különböző betegcsoportok, különböző egészségügyi területek is összehasonlíthatóak. Ugyanakkor egy ilyen kérdőív kisebb, adott betegcsoportra jellemző változások kimutatására nem alkalmas.

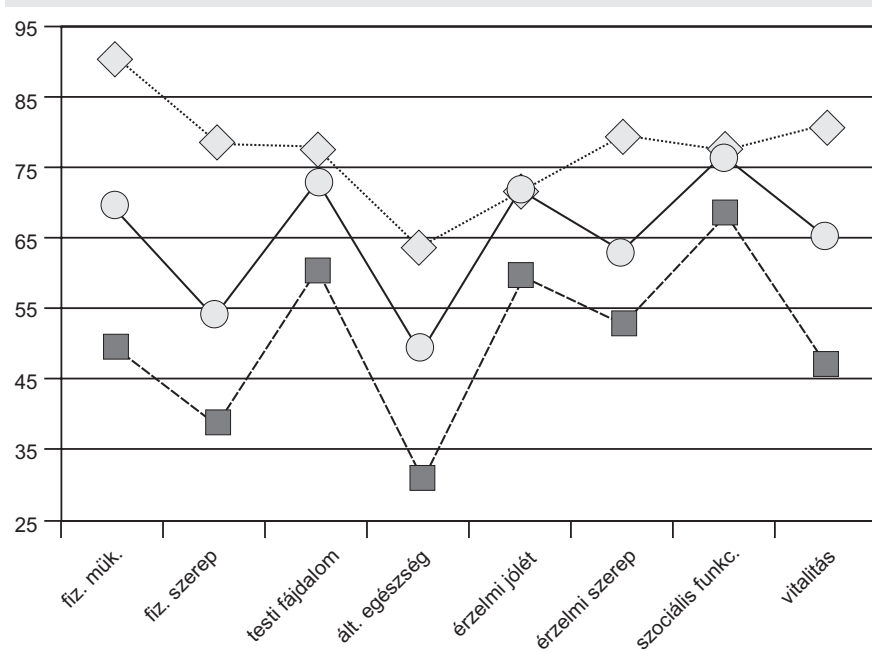
A *Karnofsky-Index* (KI) volt az első olyan kérdőív, melyet veseelégtelen betegek funkcionális állapotának felmérésére széles körben alkalmaztak (15, 16). A KI ugyanakkor a funkcionális teljesítőképesség általános indikátora, s nem életminőséget mér.

A *Sickness Impact Profile* (SIP) a betegséggel kapcsolatos diszfunkcionális magatartást értékelő általános kérdőív (17). Dializált és transzplantált betegek körében gyakran alkalmazott validált, reliábilis és responszív kérdőív. Az SF-36 harminchat, az egészség-gel kapcsolatos kérdést tartalmaz (18). Gyakran moduláris kérdőívek általános része, mely a normális funkciók és a közérzet 2. táblázatban feltüntetett nyolc dimenzióját vizsgálja. Magyar változata elérhető, reprezentatív magyar mintán szerzett adatok is rendelkezésre állnak (19). Az adatok grafikusán is ábrázolhatók – illusztrálásképp bemutatjuk dializált és vesetranszplantált betegek életminőségének vizsgálata során kapott előzetes adatainkat (1. ábra) (Molnár M.Zs. és mtsai, nem közölt adat).

2. táblázat

A MOS-SF-36 általános életminőség kérdőív dimenziói

Témakör	Kérdések száma
Testi/fizikai teljesítőképesség	10
Csökkenett fizikai teljesítőképesség által okozott szerepcsökkenés	4
Fájdalom	2
Általános egészségpercepció	6
Energia / fáradtságérzés	4
Társadalmi szerep	2
Érzelmi problémák által okozott szerepcsökkenés	3
Érzelmi állapot/mentális egészség	5



1. ábra. Az ábrán dializált (n=300) (■) és vesetranszplantált (n=450) (●) betegek SF-36-tal mért életminőségét hasonlítjuk a magyar átlagpopuláción (19) (n=6963) (◆) kapott értékekhez (Molnár M.Zs. és munkatársai – nem közölt adatok)

Az *Illness Intrusiveness Ratings Scale*-t (IIRS) a Torontoi Egyetemen Devins és munkatársai fejlesztették ki 1983-ban (20). Több krónikus betegcsoport mellett dializált betegek körében is használták, validálták. Tizenhárom, az élet különböző területeire vonatkozó kérdést tartalmaz, amelyek arra kérdeznak rá, hogy mennyire befolyásolja a betegség vagy annak kezelése az egyes életterületeket. Egy tanulmány összehasonlította több krónikus betegség zavaró hatását; a sclerosis multiplex után a végstádiumú vesebetegség (End Stage Renal Disease – ESRD) bizonyult az életminőséget leginkább rontó betegségnek (21).

Betegségspecifikus kérdőívek

Ezek a kérdőívek egy konkrét betegségben szenvedő betegpopulációra jellemző tulajdonságokat, az adott körkép jellemzőit is figyelembe veszi. E kérdőívek igen érzékenyen jelzik a betegek állapotában bekövetkező változásokat, s így segítségükkel jól mérhető, összehasonlítható a különböző beavatkozások, terápiák hatásossága. Hátrányuk, hogy különböző betegcsoportok összehasonlítására nem al-

kalmassak. Hátrányuk lehet még a túlzott érzékenység, ugyanis sok esetben a statisztikai szignifikancia nem feltétlenül jelez klinikailag jelentős különbséget.

Moduláris (specifikus és általános elemeket is tartalmazó) kérdőívek

E mérőeszközök a fenti két kérdőív-típus előnyeit próbálják egyesíteni, illetve hátrányait kiküszöbölni. Ennek megfelelően egy általános életminőség kérdőívhez csatlakozik egy betegség-specifikus rész („modul”), mely a vizsgált betegségre jellemző specifikus kérdéseket tartalmaz. Az általános modul ugyanakkor lehetővé teszi a különböző betegcsoportok összehasonlítását is.

A *Kidney Disease Questionnaire* egyike az első vesebetegség-specifikus kérdőíveknek. Lapaucis és munkatársai (22) fejlesztették ki, 26 kérdést tartalmaz az alábbi témakörökben: fáradtság, fizikális tünetek, depresszió, emberi kapcsolatok, frusztráció. A hemodializált betegpopulációra specifikus, a peritoneális dializáltakra nem. Reliabilitása, responszivitása, validitása

rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek körében bebizonyosodott (23).

A *Dialysis Quality of Life* (DIA-QOL) kérdőívet az Italian Collaborative Dialysis Quality of Life Group fejlesztette ki, az általános modul az SF-36 kérdőív, melyet betegség-specifikus kérdésekkel egészítettek ki, végeredményben egy jó pszichometriaival eredményekkel bíró 95 tételből álló kérdőív (24).

A *Kidney Disease Quality of Life-SF* (KDQOL-SF) az általános SF-36-ból és egy 43 kérdést tartalmazó betegség-specifikus részből áll (25). A vesebetegség-specifikus rész 11 dimenziót foglal magában, ezek közül a 2. ábrán nyolcat tüntettünk fel a már korábban említett vizsgálatunk adatait felhasználva. Négy fő része a fizikai és a mentális egészség, a vesebetegséggel kapcsolatos tünetek és panaszok, valamint a beteg elégedettsége. Az egyes kérdésekre adott válaszok minden dimenzióban egy 0–100-ig terjedő skálává alakíthatók, ahol a magasabb érték jobb életminőséget jelez. A kérdőívet több nyelvre lefordították, reliabilitását és validitását számos tanulmány megerősíti.

Magyarországon elérhető kérdőívek

Magyarországon is komoly gondot jelent az a tény, hogy a gyakran használt kérdőíveket angol nyelvterületen fejlesztették ki, s validálás, pszichometriaival értékelés csak az angol verzióval történt. A korábbi években több hazai vizsgáló próbálkozott életminőség vizsgálatok kivitelezésével. Sok esetben az eredeti kérdőívet egyszerűen lefordították, s az így kapott változatot használták. Ez az eljárás sok problémát okozhat:

1. jogi és kutatásetikai problémák merülhetnek fel a kérdőív fejlesztőjével, a jogdíj tulajdonosával szemben;
2. előfordult, hogy egy kérdőív több magyar változat is készült, melyek nem voltak azonosak, ugyanakkor egyik verziót sem validálták megfelelően;
3. az eredmények nemzetközi összehasonlíthatósága nem megalapozott, validitása megkérdőjelezhető.

Jelenlegi ismereteink szerint csak néhány általános kérdőívnek létezik megfelelő módszertannal lefordított, dokumentáltan „hiteles” magyar változata (3. táblázat). Ugyanakkor a legtöbb esetben még e kérdőívekre is

3. táblázat

Magyarországon elérhető, a vesebetegek körében használható általános és vesebetegség specifikus életminőség kérdőívek

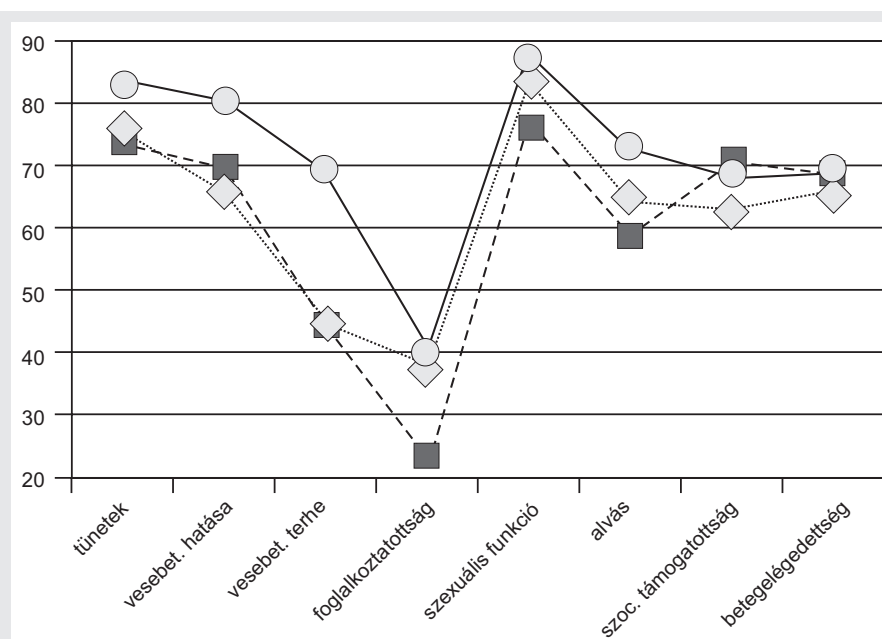
Kérdőív	Pszichometriaival validitás
EuroQol 5 D	nem ismert
SF-36	folyamatban
Nottingham Health Profile	megtörtént
WHO-QoL	folyamatban
Illness Intrusiveness Ratings Scale	megtörtént
Kidney Disease Quality of Life	folyamatban

igaz, hogy nem vagy csak részlegesen történt meg a magyar változat részletes pszichometria validálása.

VESEBETEGEK ÉLETMINŐSÉGE

A krónikus veseelégtelenség szövődésének egy része tünetszegény, de a beteg életkilátásait jelentős mértékben meghatározza (pl. magas vérnyomás). Más részük (pl. anaemia, csontbetegség) a mindennapi életvezetést is döntően befolyásolja, s az életkilátásokra, morbiditásra is dokumentált hatással rendelkezik. Végül, vannak olyanok is (pl. vizketés), amelyeknek az életkilátásra gyakorolt hatása talán elhanyagolható, de a betegek életét igencsak megkeseríthetik. A betegség kezelése – különösen a végstádiumú veseelégtelenségé – invazív módszerekkel történik, s sok esetben a dialízis kezelésnek az életminőségre kifejtett hatása hasonló mértékű lehet, mint a betegség tüneteinek a hatása. Mindezek alapján talán érthető, hogy a különböző kezelési modalitások összehasonlítása során nagy szerep jut a betegek szubjektív állapotpercepcióját is megjelenítő életminőségeknek.

További szempont, hogy a veseelégtelen betegek kezelése (pl. dialízis, erythropoetin) igen drága, s ezért az újabb terápiás lehetőségek előnyeit a hatékonyság minden aspektusa felől alá kell támasztani. Jó példa erre az erythropoetin- (EPO) kezelés, amikor



1. ábra. Dializált, várólistán nem szereplő (■), dializált, várólistán lévő (◆) és vese-transzplantált (●) betegek betegség-specifikus életminőségének (KDQOL) alakulása (Molnár M.Zs. és munkatársai – nem közölt adatok)

is az életminőségre kifejtett előnyös hatás igazolása lényegében megelőzte a cardiovascularis hatások jó részének dokumentációját. Sőt, az EPO- kezelés hatékonyságvizsgálata során felmerült kérdések nagymértékben elősegítették az életminőség vizsgálatok fejlődését e területen.

Az e kérdéssel foglalkozó tanulmányok számos tényező hatását vizsgálták a betegek életminőségének alakulására, s igen nagy vizsgálatokban elemezték az életminőség és a hagyományos „kemény” klinikai végpontok (mortalitás, morbiditás, hospitalizáció) közötti kapcsolatot.

Demográfiai tényezők

Számos tanulmány során a nők rosszabb életminőséget jeleztek, mint a férfiak. Ezt megfigyelték dialízis előtt álló (26, 27), dializált (24, 28) és sikeres veseátültetésen átesett betegek (29, 30) esetében is. A jelenség valószínűleg részben visszavezethető arra a megfigyelésre, hogy a nők általában negatívabb betegségpercepcióval rendelkeznek, mint a férfiak, s szociális szerepük ellátása is jobban sérül betegségük miatt, mint a férfiaké.

Az USA-ban végzett vizsgálatok szerint az afroamerikai betegek betegséghez való viszonya, életminősége eltérő a fehér betegektől (31). Hazánkban hasonló kérdések merülnének fel a cigány lakosság egészségi állapotával, egészséggel kapcsolatos életminőségével kapcsolatban. Sajnos, ebben a tekintetben (is) gyakorlatilag az adatok és vizsgálatok szinte teljes hiányát tapasztaljuk.

Több tanulmány eredményei szerint az életminőség az életkor előrehaladtával romlik (25, 29, 32, 33), más vizsgálatok ezt cáfolják (34, 35). A gyakrabban használt kérdőívek ugyanakkor nem veszik figyelembe a különböző korcsoportokra jellemző eltérő fizikai aktivitást. Lehetséges, hogy a végstádiumú veseelégtelenség életminőségére gyakorolt hatása kisebb idősebb betegek körében, ez az idős betegek csökkent elvárásaival lehet kapcsolatos, azaz az idős betegek feltehetően könnyebben veszik tudomásul a betegség és a kezelés által jelentett terheket és korlátokat, mint a fiatalok (36).

Szociális tényezők

A munkanélküliség, az alacsony iskolai végzettség és alacsony jövedelem alacsony életminőséggel párosul mind dialízis előtt álló veseelégtelen betegek (26, 27), mind dializáltak körében (29). Munkaképes korban a foglalkoztatottság az életminőséget jelentősen befolyásoló tényező. Általában a betegek csak kis százaléka tudja folytatni munkáját a dialíziskezelés megkezdése után, s bár az egészségi állapot javul transzplantáció után, a betegek foglalkoztatottsága többnyire nem változik számottevően (30).

Pszichés tényezők, depresszió és alvászavar

A leggyakoribb pszichés probléma ESRD-ben a *depresszió*. A dializáltak körében a depresszió incidenciájáról eltérő adatokat közöltek (37-42), ez részben a különböző diagnosztikus kritériumok és mérőeszközök használatával magyarázható: például *Beck Depresszió Kérdőívvel* (BDI) a dializált betegpopuláció több mint 70%-ának volt valamilyen mértékű depressziója, míg az Amerikai Pszichiátriai Társaság kritériumai szerint ugyanez 6–18% (38, 39).

Az átlagpopulációban nők között gyakrabban fordul elő hangulatzavar, ez is egy oka lehet annak, hogy a nők mért életminősége rosszabb, mint a férfiaké. *Juergensen és munkatársai* a krónikus peritoneális dializáltak körében végzett vizsgálatában kapcsolatot találtak a hangulatzavar és a peritonitis incidenciája között (43, 44). Ebben talán a depressziós betegek rosszabb compliance-a is szerepet játszhatott. *Steele és munkatársai* eredményei szerint a BDI-vel mért depressziós tünetek a dialíziskezelés klinikai paramétereinél szorosabban korreláltak az életminőséggel (45). *Kimmel és munkatársai* kimutatták, hogy a depresszió krónikus hemodializált vesebetegek körében a mortalitás független prediktora (38).

Saját vizsgálatunkban a BDI és az IIRS életminőség-skála alkalmazásával azt találtuk, hogy hemodializált betegek 35%-ánál közepesen súlyos vagy súlyos depressziós állapot mutatható ki, s szoros kapcsolatot találtunk a

hangulatzavarok és az életminőség pontszám között (46). Egy másik, hemodializáltakat és transzplantált betegeket elemző tanulmányunkban a *Center for Epidemiologic Studies-Depression* (CESD) skála alkalmazásával azt találtuk, hogy a dializált betegek több mint felénél állt fenn klinikailag jelentős hangulatzavar, míg ez az érték transzplantáltaknál 15% körül volt. A depresszió-pontszám az életminőség lényegében minden aspektusának igen erős, független meghatározója volt (nem közölt adat).

A vesebetegek *alvászavarai* és somaticus állapotuk közötti kapcsolatot több külföldi vizsgálatban elemezték (47, 48). A nappali közérzetre, teljesítőképességre, testi-lelki jólétre kiható *alvászavar és a depresszió* befolyásolhatja a betegek krónikus betegséggel való megküzdési stratégiáját („coping”), s mindez a *terápiás compliance*-ra is hatással lehet. Ennek kiemelt fontossága van, mivel a vesepótló kezeléssel kapcsolatos non-compliance súlyos állapotromláshoz vezet. Az alvászavarok leggyakoribb formájához, az *insomnia* panaszokhoz gyakran pszichés morbiditás, depresszió is társul (49).

Saját vizsgálatunkban az alvászavarok (*insomnia*, nyugtalan lábak szindróma vagy alvási apnoe) tüneteiről beszámoló dializált betegek körében szignifikánsan rosszabb életminőséget (fokozottabb betegségterhet) tapasztaltunk mind betegségspecifikus („Kidney Disease Quality of Life”), mind általános életminőség kérdőív (*Illness Intrusiveness Ratings Scale*) alkalmazásával (50-52).

A *szociális támogatottság* mortalitásra gyakorolt szerepét számos krónikus betegségben szenvedő csoportban leírták (53-55), s ezt az összefüggést végstádiumú veseelégtelen betegek körében is demonstrálták (53, 56, 57). A társas támogatottság hiánya a különböző krónikus betegségben szenvedő, eltérő etnikumú és szocio-ökonómiai helyzetű populációkban is emelkedett morbiditással és mortalitással jár. Mindennek hátterében feltehetően részben az alacsony szociális támogatottságú betegek rosszabb compliance-e lehet (58). Az is ismert,

hogy a magasabb szociális támogatottságú betegek korábban fordulnak nephrológushoz, hangulatuk és életminőségük is jobb (55).

A *betegségpercepció* a krónikus betegséggel való megbirkózás szempontjából ugyanolyan fontos, mint a betegség súlyossága (41, 59). A betegség hatásainak érzékelése nemcsak a kimenetel egy fontos prediktora lehet, hanem a betegség lefolyása során meg is változhat s megfelelő beavatkozással módosítható. A közérzet az életminőség fontos eleme, könnyen mérhető (60, 61), az orvosi értékelés fontos része lehet. A szubjektív tényezők szerepének fontosságára hívja fel a figyelmet Kimmel és mtsai tanulmánya, melyben betegség hatásainak percepciója és a betegség súlyossága között nem találtak szignifikáns összefüggést (52).

A tápláltsági állapot

A *tápláltsági állapot* jelentős hatással van a vesebetegek morbiditására és mortalitására, ezért meglepő, hogy kevés vizsgálat történt a tápláltsági állapot és az életminőség kapcsolatának felderítésére dializált betegek körében. Az olasz DIA-QOL csoport 300 dializált beteg életminőségét vizsgálta az SF-36 skála segítségével. Azt találták, hogy a tápláltság legfontosabb jellemzője az albuminszint volt, melynek alacsony értékeihez a skála fizikai doménjén elért alacsonyabb pontszámok párosultak (24). *Dwyer és munkatársai* által, 1387 dializált betegnél felvett kérdőív (SF-36) elemzése azt mutatta, hogy a tápláltsági állapot néhány egyszerű paramétere (pl. étvágy, energia-bevitel, szérumalbumin) szoros összefüggésben van a betegek életminőségével még a komorbiditás, illetve a dialízisdózis eltéréseinek figyelembe vétele után is (63). Egy másik tanulmányban 289, véletlenszerűen kiválasztott dializált betegen végzett keresztmetszeti vizsgálata szerint az alacsony albuminszint a beteg életkorától, nemétől, a vesebetegség kiváltó okától, a dialíziskezelés időtartamától és az egyéb kísérőbetegségektől függetlenül is összefüggésben volt az életminőség skálával mért csökkent fizikai

és szociális funkciókkal, valamint a vesebetegség okozta teher nagyságát jellemző pontszámokkal (64).

A dialízis módja és hatékonysága

Az elmúlt években számos központban próbálkoznak a hemodialízis-kezelés hatékonyságának növelésével a szokásos heti 3-szor 4 órás beosztás megváltoztatása révén. Egyes helyeken a heti 6 alkalommal végzett rövid, 2–3 órás, másutt a szintén gyakrabban (heti 5–7 alkalommal) végzett, de hosszabb kezelési idejű (6–8 órás) dialízissel próbálkoznak. Az eddig megjelent közlemények szerint e dialízis típusok kedvező hatással vannak a metabolikus kontrollra, a cardiovascularis morbiditásra, a dialízissel összefüggésben jelentkező panaszokra, illetve a fizikai és szociális tényezőkre (65, 66), ugyanakkor csupán néhány tanulmány vizsgálta e módszerek hatását a betegek életminőségére. *Kooistra és munkatársai* ezzel kapcsolatban megnövekedett energiáról, fizikai képességről és mentális egészségről, valamint fáradtságról és szomjúságról számoltak be (66). *Buonocristiani* vizsgálataiban javuló általános jólétet, rehabilitációs fokot, valamint családi és társas kapcsolatok terén jelentkező pozitív hatást találtak (65).

Az eddigi vizsgálatok nem mutattak összefüggést a hemodialízis során alkalmazott membrán típusa (cellulóz vagy szintetikus), a dializátumban használt puffer (bikarbonát vagy acetát) vagy a Kt/V érték és az életminőség között (67), bár ezt részben az alkalmazott eszközök és vizsgálati elrendezés problémái is magyarázhatják. Ezeket a paramétereket prospektív, kontrollált módon nem vizsgálták, tehát egyértelmű következtetések levonásához további vizsgálatok szükségesek.

Néhány vizsgálatban a folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel kezelt betegek jobb életminőségről számoltak be, mint a hemodializált társaik (68). *Simmons és munkatársai* 150 folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD) kezelt beteget hasonlított össze kórházi hemodialízissel kezelt beteggel. A CAPD-csoport jobb pontszámokat ért el a fizikai, emocio-

nális és szociális területeken (69). Egy multicentrikus olasz tanulmány is arra a következtetésre jutott, hogy a folyamatos, illetve automatikus peritoneális dialízissel kezelt betegek függetlensége nagyobb és viselkedése pozitívabb, mint a kórházban hemodialízissel kezelt betegeké (70).

Diaz-Buxo és munkacsoportja keresztmetszeti életminőség-vizsgálatában 16755 hemodialízissel és 1260 peritoneális dialízissel kezelt betegnél vették fel az SF-36 kérdőívet. A fizikai állapotot tükröző alsókálánál mindkét csoport hasonló pontszámokat ért el. A peritoneális dialízissel kezelt csoport mentális alsókálán elérte korrigált pontszámait szignifikánsan jobbak voltak, mint a hemodializáltakéi (71).

Cameron és munkatársai 49 publikált összehasonlító vizsgálat metaanalízise során azt vizsgálták, hogy a különböző vesepótló kezelések milyen hatással vannak az életminőség két komponensére, a pszichoszociális jólétre és az emocionális distresszre. Eredményeik szerint a dialízisközpontokban hemodializált betegek nagyobb lelki distresszről számoltak be, mint az otthoni hemodializáltak. A folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel kezelt betegek pszichoszociális jólét terén magasabb pontszámot értek el, mint a kórházi hemodializáltak (72). Ugyanakkor a szerzők felhívták a figyelmet két fontos szempontra: (1) Bár az elemzésbe bevont vizsgálatok eredményei alátámasztani látszanak a jelenlegi klinikai tapasztalatokat, a metaanalízis következtetéseit megkérdőjelezheti a nem publikált, nem szignifikáns eredményeket mutató vizsgálatok esetleges létezése. (2) Ugyancsak a vizsgálatok értékét csökkenti az a tény, hogy a számos vizsgálat esetében az összehasonlított csoportok jó néhány faktor (kor, nem, iskolázottság, foglalkoztatottság) tekintetében különböztek. Mivel ezek a faktorok önmagukban is összefüggésben vannak az életminőséggel, a szerzők szerint az irodalomban publikált vizsgálatok alapján nem zárható ki az sem, hogy a különböző vesepótló kezelésben részesülő betegek életminősége között észlelt különbség a kezelések előtt már fennálló, a kezeléstől független tényezőknek tulajdonítható.

Terjedelmi korlátok miatt a jelen közleményben nem tárgyaljuk a transzplantált betegek életminőségének kérdéseit. Annyit azonban mindenképpen meg kell jegyeznünk, hogy az ezzel foglalkozó vizsgálatok eredményei azt igazolják, hogy a sikeres transzplantáció után a betegek életminősége lényegesen jobb, mint a dializált betegeké, s néhány területen az életminőség-értékek elérik az átlagos populáció átlagpontszámait (8). Jelenleg is folyó vizsgálatunkban, melyben a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Sebészeti Klinikán gondozott közel 1000 transzplantált beteg alvás- és hangulatzavarait és életminőségét vizsgáljuk, a fentiekkel lényegében megegyező eredményeket kaptunk. A transzplantált betegek életminősége a KDQoL skála minden doménje mentén szignifikánsan jobb pontszámot értek el, mint a dializált betegcsoport, illetve a mint a transzplantációs várólistán lévő, alapvető demográfiai paramétereikben a transzplantáltakhoz hasonló betegcsoport. A transzplantáltak mentális domének mentén elért pontszámai elérték a hazai átlagpopulációs értékeket (1. és 2. ábra) (Molnár M.Zs. – nem közölt adat).

AZ ÉLETMINŐSÉG MINT A MORBITÁS ÉS MORTALITÁS PREDIKTORA

Az alacsonyabb szociális támogatás, a rosszabb compliance és a betegség hatásainak negatív percepciója számos vizsgálatban a mortalitás független prediktorának bizonyult (5, 8).

DeOreo 1000 dializált beteg vizsgáló tanulmányában a betegek SF-36-tal mért funkcionális állapota a mortalitás és a hospitalisatio ugyanolyan fontos prediktora volt, mint a dialízis minőségét és mennyiségét jellemző biokémiai paraméterek. Az életminőség-skála minden 5 pontnyi emelkedésével a 2 éves túlélés 10%-kal nőtt (8). *Mapes és munkatársai* a multikontinentális, több mint 7000 beteg adatait elemző *Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study* (DOPPS) előzetes eredményei alapján megerősítették, hogy a KDQoL skálával mért életminőség a morbiditás és a mortalitás jó prog-

nosztizáló tényezője (5). A tanulmány szerint a KDQoL kérdőívben elért magasabb fizikális vagy mentális komponens pontszám 5–8% rizikócsökkenést jelent a hospitalisatiónban, és 9–23% csökkenést a mortalitásban.

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus vesebetegek életminőségével kapcsolatos vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy számos, a betegség, illetve a vesepótló kezeléssel kapcsolatos tényező nagymértékben befolyásolja a betegek mindennapi életvitelét, az egészséggel kapcsolatos életminőségét. A jelenleg is folyó DOPPS tanulmány előzetes eredményei, illetve más, korábban lezárult vizsgálatok is azt igazolták, hogy a betegek életminősége és a morbiditás, mortalitás között szoros kapcsolat áll fenn, illetve az életminőség-pontszámok a hospitalisatio, a morbiditás és a mortalitás jó prediktorainak bizonyult.

Mindezek alapján érthető, hogy az egészséggel kapcsolatos életminőséget a klinikai vizsgálatokat végző kutatók és a gyakorló klinikusok is a krónikus vesebetegek klinikai állapotát meghatározó igen fontos paraméterének tekintik. Mára kialakult a mérőeszközöknek az a csoportja, amelyeket pszichometria ellenőrzés során megbízhatónak találtak (SF36, KDQoL, DialQoL, IIRS), s az utóbbi időszak nagyobb vizsgálataiban (HEMO Study, DOPPS stb.) kivétel nélkül szerepeltek életminőség-skálák.

Meggyőződésünk, hogy a közeljövőben az életminőség vizsgálatának újabb szakaszához érkeznünk, amikor a hangsúly a tudományos igényű vizsgálatról a klinikai alkalmazásra helyeződik át. A közelmúltban fejeződött be egy olyan, vesebetegség specifikus életminőség-skála (RDQoL) kifejlesztése (73), melynek kifejlesztői a kiváló pszichometria tulajdonságok elérése mellett a közvetlen klinikai alkalmazhatóságot tartották szem előtt. Munkacsoportunk a kérdőívet kifejlesztő angol munkacsoporttal együttműködve megkezdte e kérdőív fordításának és validálásának előmunkálatait.

A modern orvoslás, s ezen belül a végstádiumú veseelégtelenség dialízis-

kezelése egyre inkább technicizálódik. A szakirodalomban jelenleg a végstádiumú vesebetegek kezelésének terén szinte kizárólag a technológiai paraméterek javításán, a gyógyszeres kezelés korszerűsítésén van a hangsúly. Ugyanakkor az életminőség-vizsgálatok egyik legfontosabb tanulsága – a gyakorló nephrologusok tapasztalatával egybehangzóan –, hogy a betegek állapotának meghatározásában a dialízis kezelés technikai paraméterei mellett az ellátás egyéb tényezői, a beteg pszichoszociális jellemzői, a komplex rehabilitációs folyamat sokrétűsége döntő jelentőségű. Mégis, e szempontokra a mindennapi ellátás során igen kevés idő, energia jut.

Mindezt saját vizsgálataink eddigi eredményei is alátámasztják. A vese-transzplantált betegek életminősége a mi adataink alapján is minden tekintetben jobb a dializáltakénál, ugyanakkor figyelemreméltónak találjuk, hogy a legjobb eredményeket a mentális-pszichés dimenziók mentén érték el e betegek. A dializált betegek jelentős részénél találtunk klinikailag is szignifikánsnak tekinthető hangulatzavart, s ez a betegek életminőségének igen fontos meghatározója volt.

Mindezek alapján igen fontosnak tartjuk, hogy a dializált betegek – s már a predialízis szakban lévő krónikus vesebetegek – ellátásában is kellő hangsúlyt fektessünk a pszichoszociális problémák felmérésére, s ehhez kiváló eszközt kínálnak az életminőség-mérő skálák (immáron több mint kétezer vesebeteg vizsgálata után elmondhatjuk, hogy a betegek nagy része szívesen fogadja az e kérdésekkel való foglalkozást, még a hosszabb kérdőíveket is készségesen kitöltik). Azért is igen fontosnak tartjuk e kérdések vizsgálatát, mert úgy véljük, a dialízis-kezelés technológiájában a következő 5–10 éven belül átütő, a betegek állapotát lényegesen javító, költséghatékonyan bizonyuló változás nem várható, ugyanakkor az életminőség igen fontos meghatározójának bizonyult hangulatzavarok, társas kapcsolatok, foglalkozási rehabilitáció terén viszonylag kis befektetéssel látványos javulást érhetnénk el a betegek állapotában.

Biztatónak tartjuk, hogy egyre több dialízisosztály munkatársai körében találkozunk szociális munkásokkal, pszichológusokkal – e kollégáknak megítélésünk szerint igen fontos szerep jut majd a következő évek szakmai munkájában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A tanulmány megírását a NKFP 1/002/2001, az OTKA TS040889, az ETT 240/2000 (NM, MI) és az OTKA T038409 (NM, MI) pályázatok támogatták. MI az Oktatási Minisztérium Békésy György ösztöndíjasa. A Pszichonefrológia Munkacsoport munkáját a Janssen-Cilag/Division of Johnson-Johnson Kft. és a Sanofi-Synthelabo Rt támogatja.

IRODALOM

1. Novák M, Stauder A, Mucsi I. Az életminőség vizsgálatok jelentősége és gyakorlati szempontja (Orvosi Hetilap 2003, megjelenés alatt)
2. McDowell I, Newell C. Measuring Health Oxford University Press, New York, 1987; 205.
3. Apolone G, Mosconi P. Review of the concept of quality of life assessment and discussion of the present trend in clinical research. NDT 1998; 13 (Suppl. 1):S65-S69.
4. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: A review of twenty-seven community studies. J Health Soc Behav 1997; 38:21-37.
5. Mapes DL, McCullough KP, Meredith D et al. Quality of life predicts mortality and hospitalization for hemodialysis patients in the US and Europe. J Am Soc Nephrol 1999; 10:249 A (abstr.)
6. Rumsfeld JS, MaWhinney S, McCarthy M Jr. et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Groups on Process, Structure and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. JAMA 1999; 281:1298-1303.
7. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. Kidney International 1998; 54:245-254.
8. Manu MA, Radulescu S, Harza M, Manu R, Capsa D, Sinescu I. Quality of life assessed by SF-36 health survey in renal transplant patients. Transplant Proc 2001 Feb-Mar; 33(1-2):1927-1928.
9. DeOreo P. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis attendance compliance. Am J Kidney Dis 1997; 30:204-212.
10. Lord FM. Application of Item Response Theory to Practical Testing Problems. Hillsdale, NJ. Lawrence Erlbaum Associates, 1980.
11. Gill M, Feinstein A. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. JAMA 1994; 272:619-626.
12. Cagney KA, Wu AW, Fink NE et al: Formal literature review of quality-of-life instruments used in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 36(2):327-336.
13. Lovas K, Kalo Z, McKenna SP et al. Establishing a standard for patient-completed instrument adaptations in Eastern Europe: experience with the Nottingham Health Profile in Hungary. Health Policy 2003; 63:49-61.
14. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D: Cross-cultural adaptation of health related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J Clin Epidemiol 1993; 46:1417-1432.
15. Gutman RA, Stead WW, Robinson RR. Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. N Engl J Med 1981; 304:309-313.
16. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. The Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. JAMA 1990; 263:825-830.
17. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of health status measure. Med Care 1981; 19:787-805.
18. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS-36 Item Short Form Health Survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30:473-483.
19. Czimbalmos Á, Nagy Zs, Varga Z et al. Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. Népegészségügy 1999, 1:4-19.
20. Devins GM, Dion R, Pelletier LG et al. Structure of disruptions in chronic disease: a confirmatory factor analysis of the Illness Intrusiveness Ratings Scale. Med Care 2001 Oct; 39(10):1097-1104.
21. Devins GM, Edworthy SM, Seland et al: Differences on Illness Intrusiveness Across Rheumatoid Arthritis, end stage renal disease, and multiple sclerosis. J Nerv Ment Dis 1993; 181:377-381.
22. Laupacis A, Muirhead A, Keown P, Wong C. A disease-specific questionnaire assessing quality of life in patients on hemodialysis. Nephron 1992; 60:302-306.
23. Laupacis A, Wong C, Churchill D. The use of generic and specific quality of life measures in hemodialysis patients treated with erythropoietin. The Canadian Erythropoietin Study Group Control Clinical Trials 1991; 12:168-179.
24. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Apolone G for the DIA-QOL Group: Health related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1503-1510.
25. Hays RD, Kalich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the Kidney Disease of Quality of life (KDQOL) instrument. Qual Life Res 1994; 3:329-338.
26. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Tierney WM. Clinical correlation of functional status in patients with chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 1993; 21:161-166.
27. Rocco MV, Gasman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis 1997; 29:888-896.

28. Moreno F, López-Gómez JM, Sanz Guajardo D, Jofre R, Valderrabano F. The Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group: Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 15 (Suppl. 2):125-129.
29. Simmons RG, Abress LK. Quality of life issues for end stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:201-208.
30. Jofre R, López-Gómez JM et al. The Spanish Cooperative Study Group: Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:93-100.
31. Kutner NG, Devins GM: A comparison of the quality of life reported by elderly whites and elderly blacks on dialysis. *Geriatr Nephrol Urol* 1998; 8:77-83.
32. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995 Nov; 6(5):1418-1426.
33. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Behavioral compliance with dialysis prescription in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1826-1834.
34. Welch JL, Austin JK. Quality of life in black hemodialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1999 Oct; 6(4):351-357.
35. Devins GM, Beanlands H, Mandin H, Paul LC. Psychosocial impact of illness intrusiveness moderated by self-concept and age in end-stage renal disease. *Health Psychol* 1997 Nov; 16(6):529-538.
36. McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E. Functional status and quality of life: Predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:83-89.
37. Sklar AH, Riesenber LA, Silber AK, Ahmed W, Ali A. Postdialysis fatigue. *American Journal of Kidney* 1996 Nov; 28(5):732-736.
38. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs K et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney International* 2000 May; 57(5):2093-2098.
39. Daneker B, Kimmel PL, Ranich T, Peterson RA. Depression and marital dissatisfaction in patients with end-stage renal disease and in their spouses. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct; 38 (4):839-846.
40. Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000 Apr; 35 (4 Suppl. 1):132-140.
41. Sacks CR, Peterson RA, Kimmel PL. Perception of illness and depression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:31-39.
42. Fishbein LJ. Depression in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 1994; 7:181-185.
43. Fredric OF, Susan HF. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000; 15:1911-1913
44. Juergensen PH, Wuerth DW, Juergensen DM et al. Psychological and incidence of peritonitis. *Adv Perit Dial* 1996; 12:196-198.
45. Steele TE, Wuerth D, Finkelstein S et al. Quality of life in peritoneal dialysis patients. *J Nerv Ment Dis* 1996 Jun; 184(6):368-374.
46. Novak M, Csepanyi G, Vamos E et al. Quality of life and mood disorders in patients on hemodialysis (meeting abstract). *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 2001; 16 (6):A164.
47. De-Nour AK, Brickman AL: Determining quality of life in the renal replacement therapies. In: Spilker B (Ed): *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Second Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp. 953-960
48. Sanner BM, Tepel M, Esser M et al. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1260-65.
49. Lopes AA, Bragg J, Young E et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney International* 2002; 62:199-207.
50. Novak M, Molnar M, Rethelyi J et al. Reported Sleep Problems and Illness Intrusiveness in Patients on maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 10(9):A160 (Meeting abstract)
51. Novak M, Molnar M, Rethelyi J et al: Subjective sleep complaints in patients on renal replacement therapy. (meeting abstract) *Sleep* 2001; 24 (abstract suppl.) A377.
52. Molnar Zs M, Novak M, Ambrus Cs et al. Subjective sleep complaints and quality of life in patients on maintenance haemodialysis using the Kidney Disease Quality of Life Questionnaire. *J Sleep Res* 2002; 11 (Suppl. 1) p. 156 (meeting abstract)
53. Christensen AJ, Wiebe JS, Smith TW, Turner CW. Predictors of survival among hemodialysis patients: Effect of perceived family support. *Health Psychol* 1994; 13:521-525.
54. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science* 1988; 241:540-545.
55. Christensen AJ, Smith TW, Turner CW, Holman JM Jr, Gregory MC, Rich MA. Family support, physical impairment and adherence in hemodialysis: An investigation of main and buffering effects. *Journal of Behavioral Medicine* 1992; 15:313-325.
56. McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E. Functional status and quality of life: Predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:83-89.
57. McClellan WM, Stanwyck DJ, Anson CA. Social support and subsequent mortality among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1028-1034.
58. Bleyern AJ, Hylander B, Sudo H et al. An international study of patient compliance with hemodialysis. *JAMA* 1999; 281:1211-1213.
59. Kimmel PL: Just whose quality of life is it anyway? Controversies and consistencies in measurement of quality of life. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl. 74):113-120
60. Devins GM, Beanlands H, Mandin H et al. Psychosocial impact of illness intrusiveness moderated by self-concept and age in end-stage renal disease. *Health Psychol* 1997; 16:529-538.
61. Peterson RA, Greenberg GD. The role of perception of illness. *Health Psychol* 1989; 11:2-3.
62. Kimmel PL: Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59:1599-1613.
63. Dwyer JT, Larive B, Leung J et al. Nutritional status affects quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Ren Nutr* 2002 Oct; 12(4): 213-223.
64. Ohri-Vachaspati P, Sehgal AR. Quality of life implications of inadequate protein nutrition among hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 1999 Jan; 9(1):9-13.
65. Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): S148-S151.
66. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home hemodialysis in the Netherlands: Effects on metabolic control, hemodynamics and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2853-2860.

67. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000 Feb; 11(2):335-342.
 68. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr et al: The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985 Feb; 28 312(9):553-559.
 69. Simmons RG, Abress L. Quality-of-life issues for end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1990 Mar; 15(3):201-208.
 70. Maiorca R, Ruggieri G, Vaccaro CM, Pellini F. Psychological and social problems of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 13 (Suppl. 7):S89-S95.
 71. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang H, Lazarus JM. Quality-of-life evaluation using Short Form 36: comparison in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000 Feb; 35(2):293-300.
 72. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM: Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Diseases* 2000 April; Vol 35 No 4:629-637.
 73. Bradley C. Design of a renal-dependent individualized quality of life questionnaire. *Adv Perit Dial* 1997; 13:116-20.
-

Útmutató a kontrasztanyagok vesekárosító hatásának megelőzésére

Guidelines for the prevention of contrast media-induced nephropathy

Haris Ágnes¹, Nagy Judit², Mátyus János³

¹Szent Margit Kórház II. Belgyógyászat – Nephrológiai Osztály, Budapest, ²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvoskar, II. sz. Belklinika és Nephrológiai Centrum, Pécs, ³Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belklinika, Debrecen

Elfogadta: Magyar Nephrológiai Társaság Vezetősége

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):30–33.

1. ÁLTALÁNOS SZEMPONTOK

1.1. Kontrasztanyagok intravasculáris alkalmazása során vesekárosítás (kontrasztanyag-nephropathia, KNP) léphet fel, mely a vesefunkció akut, rendszerint reverzibilis romlásában nyilvánul meg.

A kontrasztanyag-nephropathia a kórházban kialakult akut veseelégtelenség harmadik leggyakoribb oka. Patomechanizmusa kettős: a kontrasztanyag direkt toxikus hatást fejt ki a tubulussejtekre, illetve károsítja a vese perfúzióját és csökkenti a glomerulus filtrációs rátát (GFR) az arteriola afferens vazokonstrikciója és a vasculáris rezisztencia növekedése által.

1.2. A KNP veszélye jelentősen nő a vesefunkció beszűkülésével párhuzamosan, különösen, ha azt diabetes nephropathia (DN) okozza. Már kisfokú szérumszén-dioxid-emelkedés ($>115 \mu\text{mol/l}$, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc}$) is rizikótényezőként értékelendő diabetes-nephropathiában, míg egyéb esetekben a $150 \mu\text{mol/l}$ feletti szérumszén-dioxid (GFR $< 45 \text{ ml/perc}$) tartandó magas kockázatúnak.

A KNP incidenciája normális vesefunkció esetén 5%, mérsékelt veseelégtelenségben (szérumszén-dioxid-szint $>130 \mu\text{mol/l}$) 10–30%. Súlyos veseelégtelenségben ($\text{GFR} < 20 \text{ ml/}$

perc, szérumszén-dioxid-szint $>350 \mu\text{mol/l}$) a szövődmény a DN-ás betegek csaknem mindégikében, míg a nem DN-ás betegek kb. felében alakul ki. A 70 év feletti életkorban a GFR normálisan is jelentősen csökken, ez magyarázza az idősek veszélyeztetettségét.

1.3. További rizikótényezőt jelentenek a vese csökkent perfúzióját okozó állapotok (*volumenhiány, súlyos szív-élételenség*) és gyógyszerek (*diureticum, nemsteroid gyulladásgátló*), valamint a vesetubulusok károsítására hajlamosító egyéb tényezők (*myeloma multiplex, aminoglikozid, cisplatin, amphotericin kezelés*) egyidejű jelenléte.

1.4. A vesekárosító hatás kialakulása függ az adott kontrasztanyag dózistól, ozmolalitásától, valamint ismételt alkalmazás esetén a vizsgálatok közötti időtől.

A magas (általában 1400–2100 mOsm/kg) ozmolalitású kontrasztanyagok vesekárosító hatása a legnagyobb, az alacsony (500–800 mOsm/kg) ozmolalitásúaké kisebb, az izoozmolalitásúaké (290–320 mOsm/kg) a legkisebb. Normális vesefunkció esetén a magas ozmolalitású kontrasztanyagból maximum 2–3 ml/tskg, alacsony/izoozmolalitásúból maximum 5

ml/tskg adható. Mérsékelt veseelégtelenségben (szérumszén-dioxid $>130 \mu\text{mol/l}$) a fenti adagok fele, súlyosban (szén-dioxid $> 350 \mu\text{mol/l}$) már negyede is rizikót jelent KNP kialakulására. A vizsgálat rövid időn (5–7 napon) belüli ismétlése jelentősen fokozza a toxicitást.

A hazánkban leggyakrabban alkalmazott kontrasztanyagok ozmolalitását az 1. táblázat tartalmazza. A kontrasztanyagok (iothalamat, iohexol) clearance-vizsgálat céljából történő (kis adagú) alkalmazásakor nem kell vesekárosítással számolni.

2. GYAKORLATI TEENDŐK

A KONTRASZTANYAG-NEPHROPATHIA MEGELŐZÉSÉRE

(Lásd mellékelt algoritmus, 1. ábra.)

2.1. Kontrasztanyag alkalmazása előtt minden esetben tisztázandó a vesefunkció, diabetes nephropathia, illetve az 1.3 pontban felsorolt további rizikótényezők jelenléte.

Amennyiben a beteg állapota instabil, kórházi kezelésre szorul, akkor a szérumszén-dioxid meghatározása közvetlenül a vizsgálat előtt történjen.

2.2. Fokozott kockázatú (rizikótényezővel rendelkező) beteg esetén meg-

1. táblázat			
Kontrasztanyagok felosztása, hazánkban leggyakrabban alkalmazott készítmények és osmolalitásuk			
Hatóanyag	Készítmény	mg jódl/ml	Ozmolalitás (mOsm/kg)
Ionos monomer amidotrizoat diatrizoat iothalamat ioxitalamat	Peritrast 180, 300 (370)	370	≈2100
		306	≈1530
	Telebrix N 300, 350, 30, 45	280	≈1400
		300	≈1630
		350	≈2160
iodamid	(Jodamide, Uromiro)		
Ionos dimer ioxaglat	(Hexabrix)	320	577±13
Nemionos monomer iopromid	Ultravist 240, 300, 370	240	483±17
		300	586±5
		370	≈780
	Iopamiro 150, 200, 300, 370	200	437±16
		300	653±7
iohexol	Omnipaque 140, 180, 240, 300, 350	370	832±34
		240	525±15
ioversol	Optiray 160, 240, 300, 320, 350	300	685±10
		350	823±23
		300	≈480
iomeprol	Iomeron 200, 250, 300	350	≈790
		250	435±20
		300	521±24
		350	618±28
Nemionos dimer			
iotrolan	Isovist 300	300	294
iodixanol	Visipaque 150, 270, 320	270	290

fontolandó más, KNP veszélyével nem járó képalkotó vizsgálat (ultrahang, MRI, natív CT) alkalmazása.

Az MRI vizsgálathoz adott gadolinium a rutin gyakorlatban alkalmazott dózisban nem bizonyult nephrotoxikusnak („C” szintű).

2.3. Kacsdiuretikum, illetve mannit adása kerülendő a kontrasztanyag adását közvetlenül megelőzően és követően („B” szintű). A nemszteroid gyulladásgátló, illetve ismertén vesetubulust károsító szerek (aminoglycosid, cisplatin, amphotericin) alkalmazását lehetőleg legalább 24 órával a vizsgálat előtt le kell állítani („C” szintű).

A rendszeres furosemid adását nem kell szüneteltetni a vizsgálat előtti napon, csak a megelőző 12 órában. A cél a beteg dehidrálásának elkerülése a vizsgálat előtt.

2.4. A KNP kialakulása csökkenthető a beteg megfelelő hidratáltságának biztosításával, ezért fokozott kockázata esetén folyadékbevitel alkalmazása javasolt („A” szintű).

Általában 1 ml/tskg/óra per os folyadék vagy intravenás 0,45–0,9%-os sóinfúzió adása javasolt a vizsgálatot megelőző és az azt követő 12–12 órában. A beavatkozás során figyelni kell a beteg folyadék túlterhelésének elkerülésére.

2.5. A hidratálás mellett alkalmazott acetylcystein tovább csökkentheti a KNP kockázatát („B” szintű). Veszélytelensége és olcsósága miatt javasolt adása fokozott kockázatú betegekben. Általában 600 mg acetylcystein per os adása javasolt a vizsgálat előtti napon 2-szer, majd a vizsgálat előtt 2 órával, és utána 8 órával.

2.6. Egyéb megelőző intézkedések hatásossága, így az ún. profilaktikus dialízis sem nyert megerősítést, ezért alkalmazásuk felesleges.

A dialíziskezelés még közvetlenül a vizsgálat után végezve sem képes kivédeni a KNP-t, mert annak nephrotoxikus hatása, a vazokonstriktio és a tubulussejt toxicitás azonnali hatás („B” szintű).

2.7. A vizsgálat során magas osmolalitású kontrasztanyag alkalmazása nem ajánlott, ha a KNP fokozott kockázatú. A lehető legkevesebb kontrasztanyag adása javasolt és kerülni kell a kontrasztanyag adással járó vizsgálatok rövid időn (7 napon) belüli ismétlését („C” szintű).

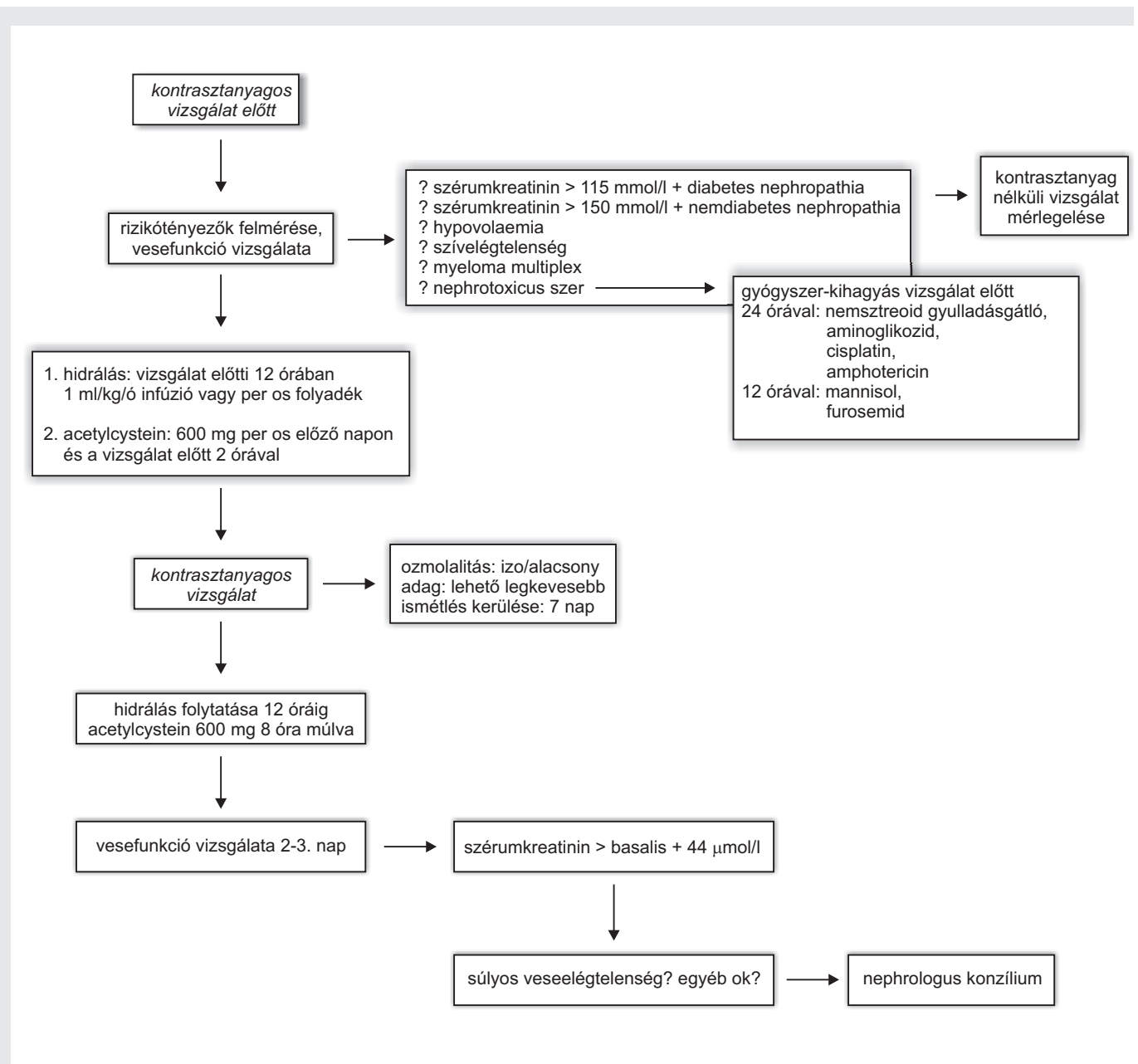
2.8. Kontrasztanyag adását követően a vesefunkció (vizeletmennyiség, szérumkreatinin) ellenőrzése szükséges a KNP fokozott kockázata esetén. Amennyiben 72 órán belül a szérumkreatinin 25%-kal vagy több mint 44 µmol/l-rel emelkedik, és a vesefunkció-romlás hátterében egyéb kóroki tényező kizárható, a KNP diagnózisa felállítható.

2.9. A szükséges differenciáldiagnosztikai és terápiás teendők eldöntése céljából nephrologus konzílium kérése javasolt.

Angiographia esetén mindig gondolni kell koleszterinkristály okozta embolizációra is. KNP-ban a veseelégtelenség rendszerint nonoliguriás, ritkán dialízis igényű. A szérumkreatinin-emelkedés már az első nap megkezdődik, a 3–5 napon éri el a maximumát, és az esetek 75%-ában visszatér a kiindulási szintre.

3. ÁLLÁSFOGLALÁS A DIALIZÁLT BETEGEK KONTRASZTANYAGGAL VÉGZETT VIZSGÁLATAIRÓL

3.1. Dializált betegek esetében magas osmolalitású kontrasztanyag adása kerülendő. Alacsony vagy izoozmolalitású kontrasztanyag adását követően szükségtelen soron kívüli művesekezést alkalmazni, de ilyenkor is figyelmet kell fordítani az ozmotikus és voluméntúlterhelés lehetőségére.



1. ábra. Algoritmus a kontrasztanyag-nephropathia megelőzésére

Dializált betegek esetében mind a hemodialízis, mind a peritonealis dialízis eliminálja a kontrasztanyagot, de több hemodialízis-kezelés, illetve több napon keresztüli CAPD kezelés szükséges a kontrasztanyag teljes eltávolításához („B” szintű).

3.2. Amennyiben a betegnek van maradék vesefunkciója, annak megőrzése érdekében javasolt a 2. pontban részletezett ajánlások betartása, de a bevitt folyadék mennyiségét a beteg aktuális

klinikai állapotát figyelembe véve kell meghatározni („C” szintű).

4. ÁLLÁSFOGLALÁS A METFORMIN SZEDÉSÉRŐL DIABETESES NEPHROPATHIÁS BETEGEK KONTRASZTANYAGOS VIZSGÁLATA SORÁN

4.1. Ha a szérumkreatinin-érték normális, a metformint a vizsgálat idő-

pontjában el kell hagyni és csak 48 óra múlva adható vissza, amennyiben a vesefunkció nem romlott („C” szintű).

4.2. Amennyiben a szérumkreatinin már a kontrasztanyag alkalmazása előtt kóros, a metformint a vizsgálat előtt 48 órával el kell hagyni, és csak a vizsgálat után 48 órával adható vissza, abban az esetben, ha a kreatininérték nem növekedett („C” szintű).

A diabeteses, metformint szedő betegek esetében a vesefunkció romlása-

kor fokozott a laktát acidózis kialakulásának veszélye. A klinikai képet hányinger, hányás, hasmenés, epigastriális fájdalom, fokozott szomjúságérzés és somnolentia jellemzi. A laktát-aci-

dosis diagnózisa pH <7,25 és szérumlaktátszint > 5 mmol/l esetén állítható fel. Az életveszélyes szövődmény megelőzése miatt a metformin szüneteltetése javasolt az akut vese-

elégtelenségre hajlamosító állapotokban (pl. intenzív osztályos kezelés), így a kontrasztanyag alkalmazásakor is. Maga a kontrasztanyag nem lép interakcióba a metforminnal.

FELHASZNÁLT IRODALOM

Az irányelvek elsősorban a European Society of Urogenital Radiology által javasolt alábbi ajánlások alapján készültek:
ESUR guidelines to avoid Contrast Media-induced Nephrotoxicity
ESUR guidelines on dialysis and contrast media administration
ESUR guidelines for the administration of contrast media to diabetics taking metformin
(www.esurg.org)

TOVÁBBI HIVATKOZÁSOK

1. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the ESUR. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Eur. Rad. 1999; 9:1602-1613.
2. Solomon R et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. NEJM 1994; 331:1416-1420.
3. Birck R et al. Acetylcystein for prevention of contrast nephropathy: meta analysis. Lancet 2003; 362:598-603.
4. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the ESUR. Dialysis and contrast media. Eur Radiol 2002; 12:3026-3030.
5. Schindler R et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1471-1474.
6. Lehnert T et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:358-362.
7. Thomsen HS, Morcos SK, ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. Eur Radiol 1999; 9:738-740.
8. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age and older. Arch. Intern med 1990; 150:1237-1242.
9. Weisberg, LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994; 45:259-65.
10. McCullough PA et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103:368-375.
11. Kramer BK et al. A primer in radiocontrast-induced nephropathy Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2830-2834.
12. Aspelin P et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. NEJM 2003; 348:491-499.
13. Speck U. Physicochemical properties of contrast media: osmotic pressure, viscosity, solubility, lipophilicity, hydrophilicity, electrical charge. In: Contrast media in practice Ed.: Dawson P., Clauss. Springer 1999. pp. 25-39.
14. Nagy J, Faragó K. Kontrasztanyagok. Magy Radiol 1996; 70:100-123.

Alvászavarok és következményeik krónikusan dializált betegek körében

Sleep disorders and their consequences in patients on maintenance haemodialysis therapy

Molnár Miklós Zsolt^{1,2}, Novák Márta^{1,3}, Réthelyi János¹, Vámos Eszter^{1,4}, Csépanyi Gábor¹, Tompa Györgyi⁵, Ambrus Csaba^{1,6,7}, Marton Adrienn⁶, Mucsi István^{1,6,7,8}

¹Pszichonefrologia Munkacsoport, Magatartástudományi Intézet, Semmelweis Egyetem, ²Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, ³Pharmaproject Kft, ⁴Szent István Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, ⁵Nephrocentrum Alapítvány, ⁶Semmelweis Egyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika, ⁷FMC-SE Dialízis Központ, ⁸MTA-SE Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):34–42.

ÖSSZEFOGLALÁS Az alvászavarok igen gyakoriak veseelégtelen betegek körében, s ronthatják a betegek életminőségét. Leggyakrabban insomniás panaszokkal találkozunk, de szintén gyakori három alvásbetegség: a nyugtalan lábak szindróma, az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és az alvási apnoe is. Az alvási apnoe kiemelt jelentőségét többek között az adja, hogy feltételezhetően hozzájárul a vesebetegek elsődleges halálokaiként szereplő cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz. Tanulmányunkban krónikus dialíziskezelésben részesülő betegek alvászavarait, azok következményeit vizsgáltuk, kérdőíves módszerrel. Adataink megerősítik, hogy az alvászavarok gyakoriak, s a leggyakoribb panasznak az inszomnia bizonyult. Elemzésünk szerint a betegek komorbiditásának súlyossága az alvászavarok szignifikáns, független prediktora. Adataink azt mutatják, hogy insomniás betegek nagy része altatót szed, az apnoében vagy nyugtalan lábak szindrómában szenvedő betegek pedig nappali álomosságról számoltak be. Az alvászavarra panasz-kodó betegek rosszabbnak ítélték meg egészségi állapotukat, mint az alvászavarban nem szenvedők, és az alvászavarok az életminőséget az egyéb vizsgált tényezőktől függetlenül is befolyásolták.

Kulcsszavak: alvászavarok, végstádiumú veseelégtelenség, insomnia, alvási apnoe, nyugtalan lábak szindróma, egészségi állapot önbecslése, komorbiditás, egészséggel összefüggő életminőség

SUMMARY Prevalence of sleep problems are high amongst patients with end-stage renal disease and might contribute to impaired quality of life in this population. Insomnia is the most common disorder, but three other sleep disorders (restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep and sleep apnoe) are also more common than in the general population. Sleep apnoe has a special significance as it might contribute to the cardiovascular mortality and morbidity which is a leading cause of death amongst patients with chronic renal failure. We designed our study to examine the prevalence of sleep disorders and to assess their consequences using self-administered questionnaires. Our data confirm that sleep problems are frequent and insomnia has been shown to be the most common sleep complaint. Comorbidity was shown to be an independent predictor of sleep disorders. Patients with insomnia use more sleeping pills whereas patients with sleep apnea or sleep related movement disorder experienced excessive daytime sleepiness. Self perceived health was worse in patients with sleep disorders than in patients without, furthermore, sleep disorders were shown to be independent predictors of health related quality of life.

Key-words: sleep disorders, end stage renal disease, insomnia, sleep apnoe, restless legs syndrome, self-perceived health, comorbidity, health-related quality of life

Levelezési cím:

Dr. Novák Márta
21. Mayfair Ave, Apt.414. Toronto, Ontario
M5N 2N5 Canada
e-mail: novis@elender.hu
fax: 210-2955

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszerek
Alvászavarok vizsgálata
Eredmények
Megbeszélés
Irodalom

Rövidítések

BMI Body Mass Index (testtömeg index)
BNO-10-Betegségek Nemzetközi Osztályozása
DSM-IV -Diagnostic Scoring Manual
EDS Excessive Daytime Sleepiness
(túlzott/kóros nappali aluszékonyság)
ESRD End Stage Renal Disease
végstádiumú veseelégtelenség)
ESRD-SI End-Stage Renal Disease Severity
Index (végstádiumú vesebetegség
súlyossági mutató)
ESS Epworth Sleepiness Scale
(Epworth Álomosság Skála)
IIRS Illness Intrusiveness Rating Scale
(Betegségteher- index)
PLMS Periodic Limb Movements in Sleep
(alvás alatti periodikus végtagmozgás)
PSG polysomnographia
RLS Restless Legs Syndrome
(nyugtalan lábak szindróma)
SAS Sleep Apnoe Syndrome
(alvási apnoe szindróma)
VAS vizuális analóg skála

BEVEZETÉS

Bár a krónikus betegségben szenvedő betegek gyakran említenek alvással kapcsolatos panaszokat, e problémák megfelelő vizsgálata és kezelése gyakran elmarad (1, 2). Csupán az utóbbi 10–15 évben fordult egyes szakemberek érdeklődése a krónikus vesebetegeknél előforduló alvászavarok, valamint az alvás panasz kiváltó okainak vizsgálata felé. Egyre több közlemény utal arra, hogy a végstádiumú vesebetegség miatt dialízissel kezelt betegek körében igen gyakori problémát jelentenek az alvás- és ébrenléti zavarok, melyek rontják a betegek életminőségét.

A publikált adatok szerint a páciensek 30–80%-a panaszodik alvással kapcsolatos problémákra, melyek hátterében insomnia, nyugtalan lábak szindróma (Restless Legs Syndrome, RLS), alvás alatti periodikus lábmozgás-zavar (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS) centrális vagy obstructív alvási apnoe szindróma áll (3–15).

Az eddigi vizsgálatokban az egyes alvászavarok prevalenciáját meglehetősen különbözőnek találták, s ez részben a vizsgált betegpopulációk heterogenitásával, másrészt pedig az alvászavarok definíciójának eltéréseivel, a vizsgálatok módszereinek különbözőségével magyarázható. Az alvászavarok pontos diagnosztizálásához az esetek egy részében (elsősorban az insomniás panaszok esetén) elegendő az anamnézis, esetleg a heteroanamnézis. Hasznos segítséget nyújthatnak a megfelelően kidolgozott és validált alvaskérdőívek és az alvásnapló. Hypersomniával járó kórképek (pl. alvási apnoe szindróma és PLMS) esetén az egyértelmű diagnózis felállításához szükséges az alváslaboratóriumban végzett polysomnographiás (PSG) éjszakai alvászvizsgálat, melyet nappali ébrenség-tesztekkel egészíthetünk ki.

Az eddig végzett vizsgálatok e témakörben jórészt kicsi, szelektált beteganyagban történtek. Ezek során leggyakrabban csupán néhány kérdést tettek fel az alvászavarok egyes tüneteire vonatkozóan, illetve nem validált kérdőíveket használtak, s egyelőre igen kevés az olyan tanulmány, amelyben PSG is történt (1, 3–15).

Az alvászavarok egy része túlzott nappali álomossághoz vezet, mely az élet számos területére negatív hatással lehet. Egyre több adat utal arra, hogy az alvászavarok jelentős mértékben hozzájárulnak az életminőség romlásához az átlagpopulációban (16, 17). Ezt az összefüggést az utóbbi időben néhány tanulmány vesebetegek körében is megerősítette (14, 15, 18, 19). Több, az utóbbi években megjelent tanulmány eredményei arra utalnak, hogy az elégtelen mennyiségű vagy minőségű alvás, illetve az alvászavarok hozzájárulnak a mortalitás fokozódásához (20). Vesebetegek körében a PLMS, illetve az RLS a mortalitás független prediktorának bizonyult (3, 4). Az alvási apnoe szindróma kiemelt jelentőségét az adja, hogy feltételezhetően hozzájárul a vesebetegek elsődleges halálórájának számító cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz, és szerepet játszhat egyéb, korábban elsősorban az uraemiára visszavezetett tünetek (például neuropszichiátriai tünetek, kognitív problémák, fáradtság) kialakulásában (1, 21).

Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy dializált betegek körében felmérjük az egyes alvás panaszok prevalenciáját és megvizsgáljuk, hogy milyen tényezők tekinthetők az alvás panaszok prediktorának. Elemeztük azt is, hogy kimutatható-e kapcsolat az alvászavarok fennállása és a betegek mortalitása között. A vizsgált betegpopulációban a leggyakoribb alvászavar az insomnia volt, s az egyes alvászavarok gyakorisága jó egyezést mutatott a szakirodalomban eddig közölt adatokkal. Eredményeink szerint a betegek komorbiditásának súlyossága az alvászavarok fennállásának független prediktora. Az alvászavarok a többi vizsgált változótól függetlenül rontották a betegek életminőségét, ugyanakkor nem találtunk kapcsolatot az alvászavarok fennállása és a betegek mortalitása között.

MÓDSZEREK

A vizsgálatban való részvételre 80, a vizsgálat idején kórházi kezelésben nem részesülő tartósan (legalább 3 hónapja) hemodializált beteget kértünk fel két budapesti dialízisállomáson. Az

egyik osztály esetében az összes (58) krónikusan dializált beteg közül 57-en, a második osztályon a szerzők egyike által gondozott betegek (22) közül 21-en járultak hozzá a részvételhez. Az alvászavarok legfontosabb tüneteit kérdőív segítségével mértük fel. Ugyancsak felmértük a betegek önbecslésen alapuló egészségi állapotát, a betegség kihatását az életminőségre, valamint rögzítettük a legfontosabb demográfiai adatokat, laboratóriumi értékeket, a dialízis dózist és a dialízisen töltött időt (lásd alább).

A kérdőív kitöltését megelőzően a betegek részletes írásbeli és szóbeli tájékoztatást kaptak a vizsgálat módszereiről és céljáról. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével végeztük el. Minden beteg maga töltötte ki a kérdőívet, a kezelés alatt, illetve az ambulancián való várakozás során. Amennyiben szükséges volt, képzett kutatási asszisztens, általában egy felsőbbéves orvosnő hallgató segítségével a kitöltésben.

ALVÁSZAVAROK VIZSGÁLATA

A különböző alvászavarok (insomnia, alvási apnoe szindróma, RLS és PLMS) szűrésére többségében objektív módszerekkel validált kérdőíveket alkalmaztunk.

Az insomnia megállapítása céljából jelen tanulmányban a DSM-IV-ben, illetve BNO-10-ben ismertetett, leggyakoribb insomniás tünetekre kérdeztünk rá (elalvási, átalvási nehézség, vagy korai ébredés). Abban az esetben, ha a 3 vezető insomniás kérdésből a páciens legalább egynél a probléma megjelenését „gyakori”-nak nevezte meg, a beteget insomniában szenvedőnek tekintettük.

Az alvási apnoe (Sleep Apnoe Syndrome, SAS) felmérésére egy PSG segítségével validált skálát, a Berlin Questionnaire-t használtuk (22). A skála értékelése során a horkolásra, az alvási apnoe szindróma nappali tüneteire vonatkozó kérdések, illetve hypertóniára és a betegek testtömeg-indexére (Body Mass Index, BMI) vonatkozó kérdések alkottak egy-egy nagyobb kategóriát. A beteg akkor minősül magas rizikójúnak az alvási apnoe tekintetében, ha az említett há-

rom fő kategória közül legalább kettő tünete jelen vannak.

A nyugtalan lábak szindróma felismerésére az RLS Diagnosztikus Skálát használtuk (23). Az RLS-hez gyakorta társuló periodikus lábmozgászavar (PLMS) két leggyakoribb éjszakai tünetére is rákérdeztünk. Abban az esetben, ha a beteg mindkét tünetet gyakorinak jelezte, periodikus lábmozgászavarban szenvedőnek tekintettük.

A nappali aluszékonyság felmérése

A túlzott nappali aluszékonyság felmérése céljából az alvásmedicinában elterjedten használt skálát, az Epworth Sleepiness Scale (ESS) alkalmaztuk. A skála különböző élethelyzetekben vizsgálja a betegek által észlelt álmosságot, alvókésztetést. A betegek az egyes élethelyzeteket 0-3-ig terjedő intervallumban pontozhatják, a magasabb pontszámok fokozottabb álmosságot jelölnek. A 8-nál nagyobb pontszámok jelentős álmossági szintet jelentenek, 12-nél nagyobb pontszám nagyban valószínűsíti hiperszomniával járó alvászavarok meglétét (24, 25).

Az egészségi állapot önbecslése

A beteg önbecslésén alapuló egészségi állapotot az EuroQOL életminőség kérdőív (26) részét képező vizuális analóg skála (VAS) alkalmazásával mértük fel. Ez egy 0-100-ig terjedő beosztással rendelkező skála, melyen a beteg bejelöli, hogy a felmérés idejében milyennek ítéli meg egészségi állapotát (a lehető legjobb a 100, és a legrosszabb a 0).

Egészséggel összefüggő életminőség

Az egészséggel összefüggő életminőséget az Illness Intrusiveness Ratings Scale (IIRS, Betegségteher Index) segítségével mértük (27, 28). Ez a skála 13, az élet különböző területére vonatkozó kérdést tartalmaz, s az egyes kérdések arra kérdeznak rá, hogy a betegség vagy annak kezelése milyen módon befolyásolja ezen dimenziókat (29). A skálát az elmúlt évtizedben külföldön gyakran alkalmazták vesebetegek életminőségének vizsgálatára

(30, 31, 32), és kitűnő pszichometria mutatókkal rendelkezik (33). Az IIRS magyar verziójának validálását munkacsoportunk a közelmúltban fejezte be (34).

Laboratóriumi paraméterek és egyéb adatok

Vizsgálatunk során a fentiekén kívül rögzítettük a dialíziskezelés heti óraszámát, az esetleges transzplantációs anamnézist, valamint az altatószedés gyakoriságát. A laboratóriumi paraméterek közül összegyűjtöttük a betegek albumin-, hemoglobin-, szérumvasértékét, ezen kívül rögzítettük a betegek alapbetegségét, a dialízis dózisát (Kt/V), illetve testsúlyát, életkorát, nemét, a végstádiumú veseelégtelenség fennállásának időtartamát.

Komorbiditás

A betegek komorbiditásának súlyosságát az „End-Stage Renal Disease Severity Index” (ESRD-SI) skálával mértük (35). A teszt a dializált betegek komorbiditásának érzékeny indikátora (32, 36). A skálát a kezelőorvos tölti ki, s tartalmazza az ESRD-vel együttjáró fontosabb komorbid állapotokat (szívbetegség, cerebrális vasculáris betegség, perifériás vasculáris betegség, perifériás neuropathia, csonttérlek, tüdőbetegségek, látászavarok, autonóm neuropathia, gastrointestinalis zavarok, dialízissel összefüggő események, diabetes mellitus, egyebek), és értékelendő az adott kórkép súlyossága is.

Követés

Az adatfelvétel után két évvel a betegek sorsának alakulását is megvizsgáltuk, s az adatbázisban azonosítottuk a két év alatt elhunyt, illetve transzplantációra került betegeket.

Statisztikai módszerek

Az adatokat a munkacsoport által kifejlesztett számítógépes adatbázisban rögzítettük. A statisztikai elemzést az SPSS szoftvercsomag segítségével végeztük el (37). A leíró paraméterek átlagát ($\pm$ szórás) adtuk meg, illetve ha

az eloszlás eltért a normál megoszlástól, mediánt (min-max) adtuk meg. Az alvászavaros, illetve alvászavarban nem szenvedő csoportok jellemzőit kétmintás t-próbával vagy Mann-Whitney U-teszt segítségével, illetve a kategorikus változók esetében khipnéztes próbával hasonlítottuk össze. Az alvászavarok, illetve a betegek túlélésének prediktorait logisztikus regresszió-analízis segítségével határoztuk meg.

Az összevont „alvászavarok” kategória egyes csoportjainak összehasonlításánál varianciánálízist (ANOVA), a nappali aluszékonyság, az egészségi állapot önbecslése, illetve az IIRS pontszám prediktorainak azonosításához lineáris regressziót végeztünk, az egyes változók lépésenkénti (stepwise) bevonásával.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatot két budapesti művese-osztályon végeztük. A betegek összetétele nem különbözik számottevően a magyar dialízispopuláció főbb jellemzőitől (1. táblázat), bár mintavételünk nem volt véletlenszerű. A 80 általunk vizsgált beteg közül 78 (97,5%) vállalta a kérdőív kitöltését. A végstádiumú vesebetegség oka (kórlap alapján) a betegek 6%-ánál krónikus glomerulonephritis, 15%-ánál krónikus pyelonephritis, 12%-ánál polycystás vesebetegség, 17%-ánál diabeteses nephropathia, 6%-ánál ischaemiás nephropathia, míg 13%-ánál hipertensív nephropathia volt, 11%-uk egyéb ok miatt vált veseelégtelenné. A betegek 20%-ánál nem volt felkutatható a krónikus veseelégtelenséghez vezető alapbetegség.

Az ESRD-SI-vel mért komorbiditás negatív korrelációt mutatott a szérumalbuminnal ($R=-0,259$, $p<0,05$), amely a dializált betegek általános állapotának, tápláltságának, valamint morbiditásának, mortalitásának ismerten fontos jelzője.

Az alvászavarok prevalenciája és prediktorai

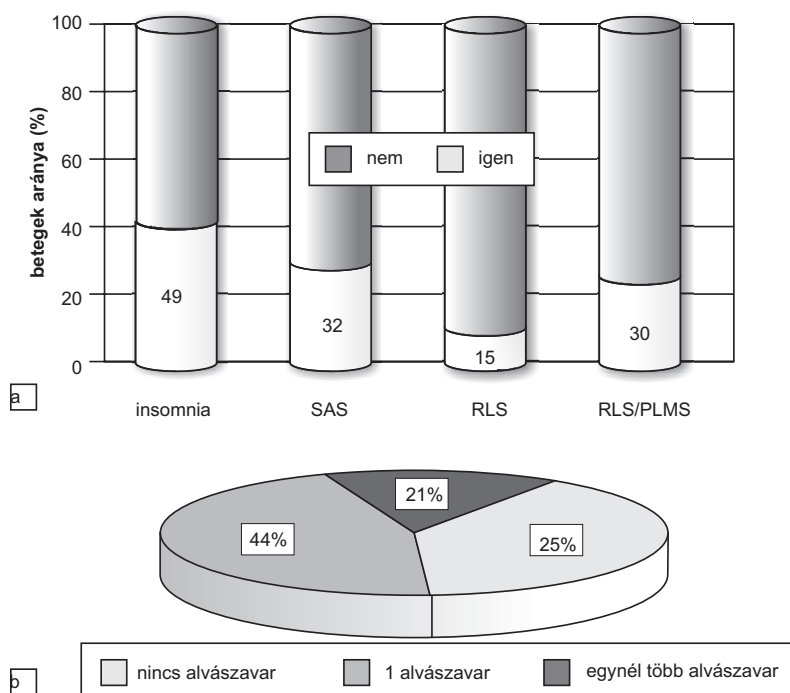
Az általunk vizsgált betegcsoportban az alvászavarok igen gyakoriak voltak, a betegek 65%-ánál volt kimutatható

1. táblázat

A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai paraméterei, illetve egyes skálákon elért átlagos eredmények láthatók. A táblázatban a betegek aránya (%), s ahol másképp nem jelöltük az átlag $\pm$ szórás szerepel

Változó	(min-max)	
Életkor (év; átlag $\pm$ SD)	59 $\pm$ 14	24–84
Nem (ffi/nő) (%)	37/41 (47/53)	
Diabetes (i/n) (%)	19/51 (27/73)	
Dialízisidő (hónap; medián)	30	3–213
ESRD-SI (komorb.) (átlag $\pm$ SD)	16,3 $\pm$ 11,5	0–48
Szérumhemoglobin (átlag $\pm$ SD)	107 $\pm$ 13	73–151
Szérumalbumin (átlag $\pm$ SD)	38,1 $\pm$ 4,2	17–49
kt/v (átlag $\pm$ SD)	1,24 $\pm$ 0,29	0,48–1,92
Korábbi transzplantáció (i/n) (%)	5/72 (7/93)	
Egészségi állapot önbecslése (vizuális analóg skála – VAS) (átlag $\pm$ SD)	61 $\pm$ 22	3–100
Eppworth Álmoság Skála Sleepiness Scale (medián) (álmoság)	5,5	0–18
IIRS (Betegségteher-Index, Illness Intrusiveness Rating Scale) pontszám (átlag $\pm$ SD) (Betegségteher-Index)	40 $\pm$ 16	13–85

Rövidítés: ESRD-SI - End-Stage Renal Disease Severity Index: komorbiditási mutató



1. ábra. Az alvászavarok gyakorisága a vizsgált populációban

a: A vizsgálatban azonosított három fő alvászavar prevalenciája.

b: Az alvászavarban nem szenvedők, az egy, illetve egynél több alvászavarban szenvedők aránya.

(SAS: Sleep Apnoe Syndrome; RLS: Restless Legs Syndrome; PLMS: Periodic Leg Movements in Sleep)

valamilyen alvászavar (1. ábra, a). Hasonlóan az irodalmi adatokhoz, a leggyakoribb panasz az insomni volt, a betegek 49%-a számolt be erről. A többi alvászavar prevalenciája is hasonlóan bizonyult a korábbi vizsgálatok arányaihoz: alvási apnoe tüneteit a betegek 32%-ában, az RLS tüneteit 15%-ban találtuk. Az alvászavarok (RLS és PLMS) együttes prevalenciája 30% volt. Ezt a két csoportot a későbbiekben összevontan elemezzük. A betegek 21%-a többféle alváspanaszról számolt be (1. ábra, b). Az alvászavarok egyik lehetséges következményeként fellépő fokozott nappali álmoság a betegek 31%-ánál volt kimutatható. 17 beteg (22%) számolt be rendszeres altatószedéssről, ők döntően az insomniás csoportba tartoztak. Az alvászavarban (insomnia, apnoe) magas rizikójú és RLS/PLMS) szenvedő és a nem alvászavaros csoportok demográfiai és laboratóriumi adatait a 2. táblázat foglalja össze.

Az egyes alvászavarok tekintetében nem volt különbség az alvászavarban szenvedő, illetve nem szenvedő betegek demográfiai jellemzőiben és laboratóriumi paramétereiben. A nemek megoszlása hasonló volt az insomniás versus nem insomniás, az apnoe magas rizikójú versus apnoe alacsony rizikójú, illetve a mozgászavaros versus nem mozgászavaros csoportokban, s nem találtunk különbséget a diabeteses és nem diabeteses betegek alvászavarainak gyakoriságában sem. Ugyanakkor minden egyes alvászavar esetében megfigyelhető, hogy az alvászavarban szenvedő betegek komorbiditási indexe magasabb volt (insomnia: 19 $\pm$ 11 vs 14 $\pm$ 11; apnoe: 22 $\pm$ 12 vs 14 $\pm$ 10; mozgászavar: 23 $\pm$ 11 vs 14 $\pm$ 11) ($p < 0,05$ mindegyik esetben, kétmintás t-próba).

Amennyiben az alvászavarokat összevontuk, s a betegeket nem alvászavaros, illetve egy vagy egynél több alvászavarban szenvedő csoportra osztottuk, hasonló összefüggést láttunk (2. ábra). Ebben az esetben egyértelmű különbség tükröződik a nem alvászavaros és az egy vagy egynél több alvászavarban szenvedő betegek egészségi állapota között: a komorbiditási index fokozatos emelkedést

2. táblázat

Alvászavarban szenvedő, illetve nem szenvedő betegek demográfiai és klinikai paramétere. A táblázatban az egyes csoportban szereplő betegek számát, s ahol másképp nem jeleztük, az átlagot $\pm$ szórást tüntettük fel. A csoportok összehasonlítása kétmintás t-próba, khi-négyzet-próba, illetve Mann-Whitney U-teszt segítségével történt

	Insomnia			Alvási apnoe szindróma (SAS)			RLS/PLMS		
	igen (n=37)	nem (n=39)		igen (n=24)	nem (n=50)		igen (n=22)	nem (n=51)	
Életkor	59 $\pm$ 15	59 $\pm$ 14	NS	58 $\pm$ 14	60 $\pm$ 14	NS	58 $\pm$ 14	59 $\pm$ 14	NS
Nem (férfi/nő)	18/19	17/22	NS	11/13	22/28	NS	6/12	24/27	NS
Diabetes (igen/nem)	12/23	6/27	NS	6/15	12/33	NS	5/12	10/36	NS
Dialízisidő (medián)	29 (3-213)	32 (3-151)	NS	29 (3-151)	30 (3-213)	NS	33 (3-113)	28,5 (3-213)	NS
ESRD-SI	19 $\pm$ 11	14 $\pm$ 11	<0,05	22 $\pm$ 12	14 $\pm$ 10	<0,05	23 $\pm$ 11	14 $\pm$ 10	<0,01
HB	105 $\pm$ 10	109 $\pm$ 14	NS	108 $\pm$ 14	107 $\pm$ 11	NS	106 $\pm$ 13	108 $\pm$ 12	NS
Albumin	38 $\pm$ 3	38 $\pm$ 5	NS	38 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	NS	39 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	NS
Kt/V	1,28 $\pm$ 0,26	1,21 $\pm$ 0,23	NS	1,21 $\pm$ 0,30	1,26 $\pm$ 0,22	NS	1,30 $\pm$ 0,30	1,20 $\pm$ 0,22	NS
Testsúly	73 $\pm$ 15	64 $\pm$ 9	<0,01	71 $\pm$ 12	67 $\pm$ 13	NS	69 $\pm$ 12	68 $\pm$ 14	NS

Rövidítés: RLS - restless Legs Syndrome; PLMS - Periodic Limb Movements in Sleep; ESRD-SI - End-Stage Renal Disease Severity Index: komorbiditási mutató

mutat (11 $\pm$ 9 vs 16 $\pm$ 11 vs 23 $\pm$ 10, $p<0,01$, ANOVA).

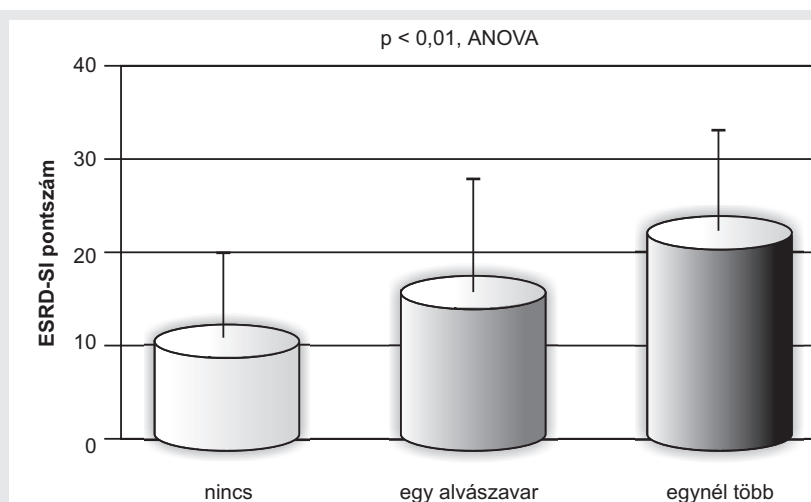
A fenti változókat logisztikus regressziós modellben vizsgálva (bevont független változók: nem, életkor, diabetes, dialízisidő, hemoglobinn, albumin, Kt/V, ESRD-SI, testsúly) várakozásunknak megfelelően az ESRD-SI pontszám – illetve az apnoe-szindróma esetében emellett még a testsúly – bizonyult szignifikáns prediktornak:

az RLS/PLMS esetében az ESRD-SI pontszám 5 ponttal való növekedésére jutó esélyhányados (odds ratio) 1,456 (95%-os megbízhatósági intervallum: 1,113-1,904, $p<0,01$); a SAS esetében az ESRD-SI pontszám 5 ponttal való növekedésére jutó esélyhányados 1,509 (95%-os megbízhatósági intervallum: 1,103-2,063, $p<0,05$), míg a testsúly 10 kg-mal való növekedésére jutó esélyhányados 1,872 (95%-os

megbízhatósági intervallum: 1,015–3,453, $p<0,05$). Az insomnia esetében sem a demográfiai, sem a klinikai paraméterek nem bizonyultak szignifikáns prediktornak a modellben.

Az alvászavarok következményei

Az alvászavarok egy részének egyik lényeges következménye a túlzott nappali álmoság/aluszékonyság (Excessive Daytime Sleepiness, EDS), mely több szempontból eltér a fiziológias álmoságtól. Az EDS mértékének egyik elterjedten használt mérőeszköze az Epworth Sleepiness Scale (ESS). Az egyes alvászavarokat vizsgálva azt találtuk, hogy mind az apnoés, mind a mozgászavaros betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt az ESS pontszám, mint az adott alvászavarban nem szenvedő csoport pontszáma (apnoés versus nem apnoés medián: 8 (1–16) vs 4,5 (0–18), illetve mozgászavaros versus nem mozgászavaros: 8,5 (0–17) vs 4 (0–18), $p<0,05$ (Mann-Whitney U-teszt). Az insomnia csoportban ugyanakkor ilyen különbséget nem találtunk. Az összevont alvászavaros csoportokat vizsgálva az ESS pontszám az alvászavar feltételezett súlyosságával párhuzamosan folyamatos és szignifikáns emelkedés



2. ábra. A betegek komorbiditása és az alvászavarok közötti kapcsolat

A komorbiditás súlyossága (ESRD-SI-End Stage Renal Disease - Severity Index- pontszám) az alvászavarok fennállásának független prediktora. Az alvászavaroktól szenvedő betegek komorbiditása szignifikánsan súlyosabb, mint az alvászavarra nem panaszkodó betegeké (ANOVA)

mutatott (3. ábra; $p < 0,05$, Kruskal–Wallis-teszt).

Korábbi vizsgálatok eredményei alapján felmerült, hogy az alvászavarok rosszabb életminőséggel járnak együtt. A betegek egészségi állapotukról alkotott véleménye, az egészségi állapot önbecslése az életminőség egyik fontos összetevője, és több vizsgálatban a mortalitás független prediktora volt. Adataink azt mutatták, hogy minden egyes alvászavar esetén, s az összevont alvászavar-csoportokban is rosszabb a betegek által becsült egészségi állapotot jelző pontszám, mint az alvászavarban nem szenvedő csoport átlaga (3. ábra; $p < 0,05$, ANOVA).

Hasonló különbséget találtunk a betegség okozta distressz, a betegségnek, illetve a kezelésnek az életminőségre gyakorolt hatását mérő IIRS adatainak elemzése során is. Az IIRS pontszám az alvászavarban szenvedő csoportokban minden esetben magasabb volt, azaz rosszabb életminőséget jelzett, mint az alvászavarban nem szenvedők pontszáma (3. ábra; $p < 0,05$, ANOVA).

Lineáris regressziós modellben vizsgálva azt az érdekes megfigyelést tettük, hogy míg az életminőséget mérő IIRS esetében az alvászavarok (béta =

3. táblázat

Az egészségi állapot betegek által becsült értékét (vizuális analóg skála, VAS) és az életminőséget (Betegségteher Index, Illness Intrusiveness Ratings Scale, IIRS) befolyásoló tényezők elemzése lineáris regresszió segítségével

Változó	VAS		IIRS	
	Béta	P	Béta	P
ESRD-SI	-0,461	<0,001	0,188	NS
Életkor	0,058	NS	0,055	NS
Nem	-0,036	NS	0,255	0,03
Diabetes	-0,174	NS	-0,107	NS
Dialízisidő	0,154	NS	0,174	NS
Szérumalbumin	0,220	0,072	0,027	NS
Szérumhemoglobin	0,118	NS	0,058	NS
Kt/V	0,013	NS	0,099	NS
Alvászavar (nincs, egy, egynél több)	-0,236	0,071	0,398	<0,01

A szignifikancia küszöb <0,05

0,398, $p < 0,01$) és a nem (béta = -0,255, $p = 0,03$) a pontszám szignifikáns független prediktorának bizonyult, addig az egészségi állapot önbecslését mérő VAS esetében a többi paraméterre való korrekció után az alvászavarok már nem, míg az ESRD-SI pontszám az önbecslési pontszám

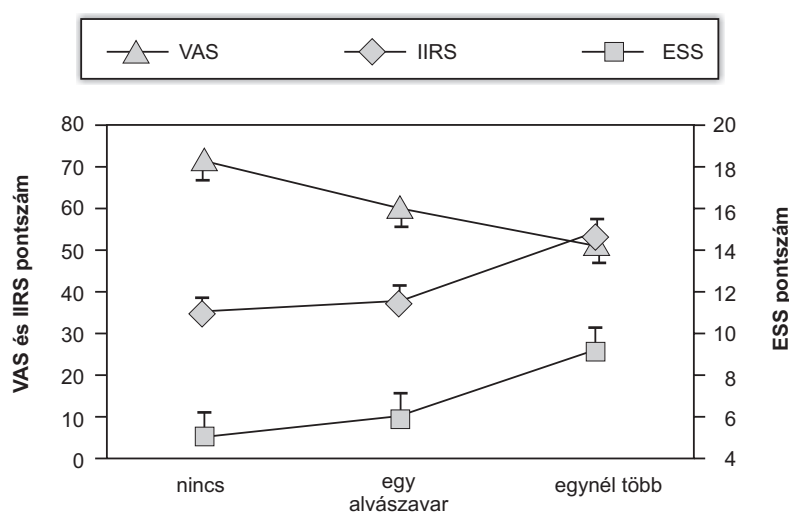
prediktorának bizonyult (béta = -0,461, $p < 0,001$). E modellben a szérumalbumin is közel szignifikáns összefüggést mutatott az egészségi állapot önbecslését mutató pontszámmal (béta = 0,220, $p = 0,072$) (3. táblázat).

A vizsgálati időszak alatt a betegek 22%-a hunyt el. A betegek mortalitásának prediktorait logisztikus regresszióanalízissel határoztuk meg, s azt találtuk, hogy egyedül a dialízisadag (kvartilisenkénti esélyhányados 0,242, (95% megbízhatósági intervallum 0,065–0,895, $p = 0,034$) mutatott figyelemreméltó összefüggést a betegek mortalitásával. A vizsgált mintában az alvászavarok nem mutattak kapcsolatot a betegek mortalitásával.

MEGBESZÉLÉS

Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük a legfontosabb alvászavarok prevalenciáját, azok prediktorait, valamint megvizsgáljuk az alvászavarok és az életminőség közötti kapcsolatot.

Az eredmények megbeszélése előtt szeretnénk tisztázni kutatásunk néhány korlátját. Bár a legtöbb hasonló tanulmányban a mi vizsgálatunkba bevont mintánál kevesebb beteget vettek be, jelen tanulmány egyik fő korlátja a viszonylag kis betegszám. Emiatt a negatív eredmények értékelhető



3. ábra. Az alvászavarok következményei

Az egy, illetve egynél több alvászavartól szenvedő csoportokban szignifikánsan magasabb volt a kóros nappali aluszékonytságot jelző pontszám (Epworth Sleepiness Scale, ESS), s rosszabb volt az életminőség (Betegségteher Index, Illness Intrusiveness Rating Scale, IIRS) és a beteg által becsült egészségi állapot (EuroQoL Vizuális Analóg Skála, VAS), mint az alvászavarban nem szenvedőknél (az ábrán az átlagot és az átlag szórását tüntettük fel. A csoportok közötti különbség mindhárom változó esetében szignifikáns, $p < 0,01$ (ANOVA, illetve Kruskal–Wallis-teszt)

sége bizonytalan, azaz, amennyiben nem találtunk összefüggést, ahol azt feltételeztük volna, akkor ez a negatív eredmény származhatott a statisztikai erő elégtelenségéből is. Ugyakkor szeretnénk kiemelni, hogy – még ebben a viszonylag kis mintában is – az alvászavarok az életminőség prediktorának bizonyultak, s ezen kívül a dialízisdózis a mortalitás prediktora volt. Munkacsoportunk jelenleg két olyan, nagyszámú betegcsoport bevonásával zajló vizsgálatot is végez, melyek eredményei pontosabb információval szolgálnak majd az alvászavarok klinikai jelentőségéről.

Vizsgálatunk erőssége ugyanakkor, hogy az általunk alkalmazott mérőeszközök döntő többsége nemzetközileg gyakran használt, validált skála volt (22, 23, 24, 26, 34, 35), szemben a korábbi vizsgálatok többségénél alkalmazott nem validált kérdőívekkel. Az insomnia és az RLS az anamnézis, valamint a jellegzetes tünetek alapján, illetve validált kérdőívekkel diagnosztizálható. Az alvási apnoe és a PLMS definitív diagnosztizálásához PSG vizsgálatra van szükség, ugyanakkor a PSG drága és egyenlőre nehezen hozzáférhető vizsgálat, így alapvetően lényeges az apnoe szempontjából potenciálisan érintett betegek kérdőíves előszűrése. A jelen vizsgálatban alkalmazott Berlin Questionnaire-t poligráfia segítségével validálták, a skála specificitása 0,77, szenzitivitása 0,86, pozitív prediktív értéke 0,89 volt (22).

További erőssége tanulmányunknak, hogy az alvászavarok fennállása és a betegek életminősége közötti kapcsolatot több oldalról közelítettük meg. Eddig csupán néhány olyan vizsgálat ismert az irodalomban, ahol az alvászavarok egészségi állapottal és életminőséggel való kapcsolatát elemezték (14, 15). Mindkét vizsgálatban azt találták – hasonlóan a mi eredményeinkhez –, hogy az alvás minősége, illetve az egyes alvászavarok fennállása rosszabb életminőséggel járt együtt a dializált betegek körében.

Az alvászavarok általunk mért gyakorisága hasonló a szakirodalomban korábban közöltekhez. A betegek jelentős hányada, 65%-a számolt be valamely alvászavarról, 15 beteg (21%) egnél több alvászavar fennállása való-

sínítható. Insomniás panaszokat a betegek 51%-ban találtunk. Alvásfüggő mozgászavarra (RLS, PLMS) utaló tüneteket a betegek közel egyharmadánál tapasztaltunk, s az alvási apnoe tüneteiről a betegek 32%-a számolt be.

Érdekes módon nem volt kapcsolat az alvászavarok fennállása és a betegek neme között, míg ismert, hogy az átlagpopulációban az insomniás panaszok kétszer gyakrabban fordulnak elő nőkben, mint férfiakban, ugyanakkor az alvásfüggő légzészavarokat illetően az arány 9:1-hez a férfiak „javára”. Ismert továbbá, hogy az alvászavarok prevalenciája nő az életkor előrehaladtával, mi ezt a tendenciát sem tudtuk kimutatni. Adataink alapján nem válaszolható meg az a kérdés, hogy mi ennek az eltérésnek az oka, de valószínűsítjük, hogy elsősorban a veseelégtelenség betegségmódosító hatásáról lehet szó, hiszen dializált betegek kapcsán mások is hasonló eredményeket közöltek (7, 11). Feltételezhető, hogy vesebetegek körében az egyes alvászavarok (insomnia, RLS, PLMS, alvásfüggő légzészavarok) patofiziológiája a különbözik az átlagpopulációban vagy más betegcsoportokban kimutatottól. Ez a „vesebetegség-specifikus” faktor részben e betegségek magas prevalenciájában, részben a nem, illetve az életkor átlagpopuláció körében megfigyelhető hatásának eltűnésében tükröződik. Vesebetegekben az insomniás panaszoknak számos, szerteágazó oka lehet, a biológiai tényezőktől az életmódon át a pszichés problémákig (1). Az RLS és PLMS hátterében szintén több tényező állhat (uraemia, vashiány, folsavhiány, diabetes, neuropathia stb.). *Benz és munkatársai* felvetették, hogy az uraemia nem oka, csupán triggere az RLS-nek az arra hajlamos egyéneknél (3). Az alvásfüggő légzészavarok patomechanizmusa szintén eltérő lehet ebben a betegcsoportban. Amint egyes szerzők utalnak rá, az is elképzelhető, hogy vesebetegek között gyakrabban fordul elő az egyébként jóval ritkább centrális típusú apnoe, csak a PSG-vizsgálatok hiányában nem ismerik fel (3). A centrális és obstructív alvási apnoe prevalenciája az átlagpopulációs értéknél jóval magasabb volt mind a hemodia-

lizált, mind a peritoneális dialízisben részesülő betegek körében (a dializáltakban 50–80%, míg az átlagpopulációban 2–4%) (6).

Vizsgálatunkban igyekeztünk felmérni az alvászavarok egyes következményeit. Ilyen „végpont” a nappali álmoság, melyet az alvásmedicinában elterjedten használt módszerrel, az Epworth Álmoság Skálával mértünk (ESS). Az ESS olyan mérőeszköz, amely elsősorban a patológiás álmoságot méri, arra kérdez rá, hogy bizonyos élethelyzetekben mekkora az egyén alvaskésztetése. Adataink tükrözik azt az alvásmedicinában ismert megfigyelést, hogy a krónikus insomniás betegek nem panaszkodnak jelentős fokú álmoságra, feltehetően a kialvatlansághoz való adaptáció kapcsán. Az irodalmi adatoknak megfelelően ugyanakkor az apnoés, illetve az RLS/PLMS-es csoportban szignifikánsan magasabb volt az ESS pontszám, azaz e betegeknek fokozott nappali aluszékonyság/álmoság volt igazolható.

Bár egyesek úgy vélik, hogy az életminőség és az egészségi állapot egymástól elkülönülő kategóriák, az egészségi állapot önbecslését sok szerző az egészséggel összefüggő életminőség részének tekinti (27, 38). Az egészségi állapot önbecslésének mérése egyszerű, s ugyanakkor igen fontos mutatónak bizonyult (39, 40). Ez a mutató számos olyan információt is takarhat, melyet az „objektív” klinikai paraméterek nem tükröznek (41), így számos szerző javasolja, hogy ez a mérőszám váljon a kutatások rutin mérőeszközüvé (42). A jelen vizsgálatban e célra alkalmazott vizuális analóg skála (VAS) az EuroQoL életminőség kérdőív része (26). Vizsgálatunkban a VAS pontszám a betegek somaticus állapotával, komorbiditásával mutatott összefüggést – az ESRD-SI pontszám a beteg által érzett egészségi állapot független prediktorának bizonyult. Ugyanakkor fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy az egészséggel kapcsolatos életminőség (Health Related Quality of Life) ennél összetettebb, az egyén pszichés és szociális körülményeitől is függő változó, melynek természetesen a beteg klinikai állapota fontos meghatározója. E

modellt alátámasztják a jelen vizsgálatban kapott adataink is. Míg a komorbiditás (és közel szignifikáns mértékben a betegek klinikai állapotát jól jellemző szérum albumin szint) a szubjektív egészségi állapot független prediktora volt, az életminőséget komplexebb módon mérő IIRS pontszám esetében ez a kapcsolat már nem volt ilyen nyilvánvaló. Ez az adat összhangban van azzal a számos vizsgálatban megerősített feltételezéssel, hogy éppen összetettsége miatt az életminőség nem feltétlenül mutat szoros korrelációt a betegek „objektív” klinikai állapotával: két, teljesen azonos állapotú beteg életminősége pszichés beállítottságától, szociális támogatottságától, a betegséggel való megbirkózási stratégiáitól függően teljesen különböző lehet (27, 43).

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a krónikus veseelégtelenségben előforduló alvászavarokat nagymértékben befolyásolja a komorbid kórképek megléte, azaz, minél súlyosabb és többféle társbetegségben szenved valaki, annál nagyobb az alvászavarok kialakulásának esélye. Ez az összefüggés minden vizsgált alvászavar tekintetében szignifikáns, s a figyelembe vett potenciális együtthatásokra való statisztikai korrekció után is érvényes

maradt. Több vizsgálatban vizsgálták a komorbiditás és a betegek életkilátásai, illetve egyes tanulmányokban a komorbiditás és az életminőség kapcsolatát (44, 45), de az alvászavarok és a komorbiditás közötti kapcsolatra vonatkozóan nem rendelkezünk hasonló adatokkal. Adatainkból nem megállapítható e kapcsolat pontos alapja, de feltehetően a társbetegségek okozta tünetek, esetlegesen az azok kezelésére alkalmazott gyógyszerek alvást befolyásoló mellékhatásai is szerepet játszhatnak a megfigyelt kapcsolat kialakulásában.

Az IIRS esetében az alvászavarok és a nem bizonyult független prediktornak, s minden alvászavaros csoportban az életminőség rosszabb, a betegségteher nagyobb volt, mint az alvászavarban nem szenvedőknél. Az utóbbi években egy-két közleményben hasonló eredményekről számoltak be, amennyiben a nem megfelelő alvásra panaszkodó dializált betegek nagyobb pszichés distressről, nagyobb betegségteherről, rosszabb életminőségről számoltak be (14, 15, 30).

Ezt az adatot azért is tartjuk lényegesnek, mert számos, egészséggel kapcsolatos életminőséget mérő generikus kérdőív tartalmaz az alvással kapcsolatos alszálakat, így az alvászavarok

fennállása befolyásolhatja az életminőség összpontszámot, s ennek figyelembevétele a következtetések levonásánál fontos lehet (14).

Másrészt azért is fontosnak tartjuk az alvászavarok jelentőségének hangsúlyozását, mert az alvászavarok sok esetben eredményesen kezelhetők (46-51), s azok eredményes kezelésének szerepe lehet a betegek életminőségének, s talán életkilátásainak javításában is.

KÖSZÖNETNYILVÁNTÍTÁS

Köszönetet mondunk a Nephrocentrum és a Fresenius Medical Care – Semmelweis Egyetem Dialízis Központ betegeinek a vizsgálatban való közreműködésért, a kezelőszemélyzetnek a segítségért, valamint dr. Berta Klára és dr. Polner Kálmán főorvosoknak, hogy hozzájárultak a vizsgálat elvégzéséhez.

A vizsgálatot a NKFP 1/002/2001, az ETT 240/2000 (NM), az OTKA TS 040889 és az OTKA T038409 (NM, MI) pályázatok valamint a Janssen-Cilag/ Division of Johnson-Johnson Kft. és a Sanofi-Synthelabo Rt támogatták.

Mucsi István az Oktatási Minisztérium Békésy ösztöndíjasa. Molnár Miklós Zsolt a Magyar Vese Alapítvány ösztöndíjasa.

IRODALOM

- Novák M, Molnár MZs, Mucsi I. Alvászavarok előfordulása és jelentősége krónikus vesebetegekben. *Hypertonia és Nephrologia*, 2003; 7(2):97-105.
- Meissner HH, Riemer A, Santiago SM et al. Failure of physician documentation of sleep complaints in hospitalized patients. *West J Med* 1998; 169(3):146-149.
- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6):1052-1060.
- Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(3):372-378.
- Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5):751-756.
- Holley JL, Nespor S, Rault R A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(2):156-161.
- Hallett M, Burden S, Stewart D et al. Sleep apnea in end-stage renal disease patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO J* 1995; 41(3):M435-441.
- Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE et al. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1990; 33(5):247-51.
- Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med* 1989; 86(3):308-314.
- Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344(2):102-107.
- Sabbatini M, Minale B, Crispo A et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):852-856.
- Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):403-410.
- Parker K, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB: Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003, 41(2):394-402.
- Iliescu EA, Coe H, McMurray MH et al: Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):126-132.

15. Sanner BM, Tepel M, Esser M et al. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1260-1265.
16. Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract* 2002; 51(3):229-235.
17. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001; 24(1):96-105.
18. Novak M, Molnar M, Rethelyi J et al: Reported Sleep Problems and Illness Intrusiveness in Patients on maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 10(9):A160.
19. Molnar M, Novak M, Ambrus Cs et al. Subjective sleep complaints and quality of life in patients on maintenance haemodialysis using the Kidney Disease Quality of Life Questionnaire. *J Sleep Res*, 11 (Suppl 1), 2002, p. 156
20. Kojima M, Wakai K, Kawamura T et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J Epidemiol*. 2000; 10(2):87-93.
21. Zoccali C: Sleep apnoea and nocturnal hypoxaemia in dialysis patients: mere risk-indicators or causal factors for cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1919-1921
21. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000; 283(14):1829-1836.
22. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM et al: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131(7):485-91
23. Allen RP, Earley CJ. Validation of a diagnostic questionnaire for the restless legs syndrome (RLS). *Neurology*, 2001, 56 (Suppl 3):4A
24. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
25. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9(1):5-11.
26. EuroQoLGroup: EuroQoL (EQ-5D) User Guide. Rotterdam: Rotterdam Centre for Health Policy and Law, Erasmus University, 1996.
27. Novák M, Stauder A, Mucsi I. Az életminőség vizsgálatok jelentősége és gyakorlati szempontja. *Orvosi Hetilap* 2003; 7(2):97-105.
28. Barótfi Sz, Novák M, Mucsi I. Egészséggel kapcsolatos életminőség és krónikus veseelégtelenség, Hypertonia és Nephrologia, megjelenés alatt
29. Devins GM. Illness intrusiveness and the psychosocial impact of lifestyle disruptions in chronic life-threatening disease. *Adv Ren Repl Ther* 1994; (3):251-263.
30. Devins GM, Edworthy SM, Paul LC et al. Restless sleep, illness intrusiveness, and depressive symptoms in three chronic illness conditions: Rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, and multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1993; 37:163-170.
31. Devins GM. Illness intrusiveness and the psychosocial impact of end-stage renal disease. In: Hardy MA, Kiernan J, Kutscher AH, Cahill L, Bevenitsky AI, editors. *Psychosocial aspects of end-stage renal disease: Issues of our times*. New York: Haworth Press, 1991: 83-102.
32. Cagney KA, Wu AW, Fink NE et al. Formal literature review of quality-of-life instruments used in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):327-36.
33. Devins GM, Dion R, Pelletier LG et al. Structure of lifestyle disruptions in chronic disease: a confirmatory factor analysis of the Illness Intrusiveness Ratings Scale. *Med Care* 2001; 39(10):1097-104.
34. Novak M, Mah K, Molnar MZs et al. Cross-cultural validation of the Hungarian translation of the Illness Intrusiveness Rating Scale (revízió alatt, *J Psychosom Research*)
35. Craven J, Littlefield C, Rodin G, Murray M.: The Endstage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI). *Psychol Med* 1991; 21(1):237-43
36. Griffin KW, Friend R, Wadhwa NK. Measuring disease severity in patients with end-stage renal disease: validity of the Craven et al. ESRD Severity Index. *Psychol Med* 1995; 25(1):189-193.
37. SPSS Manual. The SPSS Base 7, 5 for Windows Users Guide, Chicago, IL, SPSS Inc. 1997.
38. Fayers PM, Sprangers MA. Understanding self-rated health. *Lancet* 2002; 359(9302):187-188.
39. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 1997; 38(1):21-37.
40. Sundquist J, Johansson SE. Self reported poor health and low educational level predictors for mortality: a population based follow up study of 39,156 people in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51(1):35-40.
41. Heidrich J, Liese AD, Lowel H, Keil U. Self-rated health and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1995. *Ann Epidemiol* 2002; 12(5):338-345.
42. Burstrom B, Fredlund P. Self rated health: Is it as good a predictor of subsequent mortality among adults in lower as well as in higher social classes? *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(11):836-840.
43. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59(4):1599-613.
44. Khan IH: Comorbidity, a major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 1):76-79.
45. Dwyer JT, Larive B, Leung J et al: Nutritional status affects quality of life in hemodialysis (HEMO) study patients at baseline. *J Ren Nutr* 2002; 12(4):213-223.
46. Patel SR, White DP, Malhotra A et al. Continuous Positive Airway Pressure Therapy for Treating Sleepiness in a Diverse Population With Obstructive Sleep Apnea: Results of a Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(5):565-71.
47. Hensley M. Sleep apnoea (obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome): Clinical Evidence. *BMJ Publishing Group*, London, 2002; 7:1566-1578
48. Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD.: Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993; 43(5):1134-1139.
49. Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Medicine Reviews* 2002; 6(4):253-265.
50. Purebl Gy, Novák M: Az insomniák nem gyógyszeres kezelési módszerei. In: Novák M. (szerk): Az alvás - és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. 275-294. old. Okker Kiadó, Budapest, 2000.
51. Vizi J, Novák M. Az insomnia gyógyszeres kezelése. In: Novák M. (szerk): Az alvás - és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. 243-274. old. Okker Kiadó, Budapest, 2000.

Elektrolit-rendellenességek differenciáldiagnosztikája. Metabolikus alkalosis

Differential diagnosis of the electrolyte abnormalities. Metabolic alkalosis

Haris Ágnes, Polner Kálmán, Arányi József

Szent Margit Kórház II. Belgyógyászat – Nephrológiai Osztály

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):43–48.

ÖSSZEFOGLALÁS A metabolikus alkalosis gyakori sav–bázis-rendellenesség, mely más megbetegedések kísérőjelenségeként alakul ki. Patomechanizmusa leggyakrabban a bikarbonát fokozott renális képzése és reabsorptiója, ritkábban túlzott alkáli bevitel renális insufficiencia egyidejű fennállásakor, a bikarbonát filtrációjának a csökkenése miatt. A metabolikus alkalosis a napi klinikai gyakorlatban sokszor gyomorsavvesztés és így módon bikarbonátfelesleg kialakulásának a következménye, mivel a bikarbonát renális exkrécióját a volumenhiány miatt aktivizálódó renin-angiotenzin-aldoszteron hatás megakadályozza. Kacs- és thiazid diureticum szintén volumendepletio által stimulálja a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszert, ennek és a hypokalaemiának az eredménye a fokozott tubularis alkáli reabsorptio. A ritka tubularis rendellenességekben, a Bartter- és Gitelman-szindrómákban létrejövő alkalosis patomechanizmusa a diureticum hatásához hasonló. Metabolikus alkalosishoz vezet a túlzott mineralocorticoid hatás mellékvese-rendellenesség esetén. A terápia elsődlegesen az alapbetegség rendezését célozza, a hypovolaemiás állapotokban pótolni kell a folyadék- és káliumhiányt, végstádiumú vesebeteggekben az aktuális pH-hoz és standard bikarbonátértékhez kell szabni mind a per os alkálibevitelt, mind pedig a dializáló oldat bikarbonátkoncentrációját, mineralocorticoid-túltermelésben pedig a kezelés a mellékvesék rendellenességének a megszüntetését célozza. Jelen dolgozatban a szerzők két, klinikai nephrologusok által gyakorta látott esetet mutatnak be, melyek kapcsán vetítik fel a differenciáldiagnosztikai gondolatmenet és a terápia megtervezésének lépéseit. Az esetbemutatók és az elméleti áttekintés összekapcsolásának célja a tankönyvi ismeretek gyakorlati alkalmazásának prezentálása a napi orvoslásban.

Kulcsszavak: metabolikus alkalosis, bikarbonát, aldoszteron, mineralocorticoid hatás, Bartter-szindróma, Gitelman-szindróma

Levelezési cím:

Dr. Haris Ágnes
Szent-Margit Kórház II. Belgyógyászat –
Nephrológiai Osztály
1032 Budapest, Bécsi út 132.
E-mail: agnesharis@hotmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Esetismertetés

A metabolikus alkalosis kialakulásának
patomechanizmusa és differenciáldi-
agnosztikája

Klinikai tünetek és terápia

Az esetek megbeszélése

Irodalom

SUMMARY Metabolic alkalosis is a frequent acid-base abnormality, which develops as an accompanying disorder of an underlying primary disease. The pathophysiology consists of either increased renal bicarbonate generation and reabsorption, or sometimes excessive alkali intake in case of severe renal insufficiency, when the renal capacity of bicarbonate excretion is limited. In the everyday clinical practice metabolic acidosis most often occurs secondary to gastric acid loss and therefore bicarbonate retention in the blood, as the renal excretion of the alkali is inhibited by the effect of the activated renin-angiotensin-aldosterone system. Loop and thiazide diuretics, by producing volume depletion, also stimulate the renin-angiotensin-aldosterone system, which, in concert with hypokalaemia leads to enhanced tubular alkali reabsorption. In the rare Bartter and Gitelman syndromes the pathomechanism of the alkalosis is very similar to the effects of diuretics. Metabolic alkalosis can also be seen in mineralocorticoid excess states. In all of these disorders therapy primarily aims the treatment of the underlying diseases: in volume depletion fluid and potassium should be replaced, in end stage renal disease both the per os alkali intake and the dialysate bicarbonate concentration have to be individualized, in excessive mineralocorticoid production the adrenal hormonal abnormality has to be investigated and corrected. In the publication the authors present

two cases, seen frequently by clinical nephrologists in the everyday work, and apply problem-based approach in the differential diagnosis and therapy. The aim of the simultaneous case presentations and academical review is to demonstrate the practical adaptation of lexical knowledge in the daily routine.

Key-words: metabolic alkalosis, bicarbonate, aldosterone, mineralocorticoid activity, Bartter syndrome, Gitelman syndrome

BEVEZETÉS

A sav–bázis anyagcsere zavarai közül a metabolikus alkalosisal gyakran találkozunk, bár a rendellenesség önálló szindrómát nem képvisel. Ez a típusú sav–bázis zavar ugyanis más kórképek kísérőjelensége, melyek gyógyulásával az alkalosis is rendeződik. A rendellenesség mégis nagy jelentőséggel bír, mivel sokszorosára növeli az alkaloitikus betegek alapbetegségükkel kapcsolatos mortalitását.

Jelen munkánkban két esetet mutatunk be, melyekhez hasonlókkal a nephrológusok gyakorta találkozhatnak. Az esetek ismertetése kapcsán áttekintjük a metabolikus alkalosishoz vezető kórképeket, a rendellenesség kialakulásának a patomechanizmusát, differenciáldiagnosztikáját és a megfelelő terápiát, majd visszatérve a két beteg történetére, leírjuk terápiánkat és a klinikai képek alakulását.

ESETISMERTETÉS

1. eset: A 41 éves férfi anamnézisében ulcus duodeni perforációja miatt végzett sutura, majd ulcusrecidíva és -vérzés szerepeltek. Gyógyszereket anyagi okokra hivatkozva nem szedett. Az aktuális kórházi felvétel indoka ismét epigastriális fájdalom, hányinger, hányás volt. Gyengesége oly mértékben fokozódott, hogy a kórházba érkezésekor már nem tudott lábraállni. Tetaniás görcsök jelentkeztek, a beteg súlyosan exsiccátnak és oliguriásnak bizonyult. Laboratóriumi leleteiben a szérum Na 123 mmol/l, K 3,5 mmol/l, CN 24 mmol/l, kreatinin 355 μmol/l, CK 5317 U/l, Ca 2,33 mmol/l, PO₄ 2,15 mmol/l volt. Az Astrup-vizsgálat a következő eredményeket mutatta: pH 7,65, standard bikarbonát (HCO₃) 43 mmol/l, base excess (BE) 14,3 mmol/l, pCO₂ 55,2 Hgmm, pO₂ 69,8 Hgmm.

2. eset: A 46 éves férfibeteg anamnézisében végstádiumú veseelégtelenség miatt 3 éve rendszeresen végzett HD-kezelések, gastroesophagealis reflux betegség, csípőfájdalmi miatt időszakos nemszteroid fájdalomcsillapító szedése szerepeltek. Otthonában aktív életet élt, dolgozott, a dialíziskezeléseket panaszmentesen tolerálta. Az egyik regularis HD kezelésre szállításakor azonban a lakásra érkező mentőápoló a beteget dezorientált, somnolens állapotban találta. Tudata a kórházba érkezéskor is zavart, általános állapota igen elesett volt, érdemi kontaktust nem lehetett vele kialakítani. Fizikális vizsgálatok az állapotát magyarázó lényeges kóros eltérést nem találtunk. Laboratóriumi leleteiben a szérum Na 129 mmol/l, K 6,8 mmol/l, Ca 2,3 mmol/l, PO₄ 1,5 mmol/l, CN 17,1 mmol/l, kreatinin 776 μmol/l értékeket értek el, melyek megfeleltek a korábbi vizsgálati eredményeknek. Vérgázvizsgálata azonban súlyos alkalosist igazolt: a pH 7,58, standard HCO₃ 38 mmol/l, BE 15,4, pCO₂ 40,8 Hgmm, pO₂ 75 Hgmm volt.

A bemutatott esetek differenciáldiagnosztikai értékeléséhez és a terápia meghatározásához a következőkben röviden összefoglaljuk a metabolikus alkalosisal kapcsolatos elméleti ismereteket.

A METABOLIKUS ALKALOSIS KIALAKULÁSÁNAK PATHOMECHANIZMUSA ÉS DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

Metabolikus alkalosisban a vérgázanalízisekor a normális értéket meghaladó pH-t és szérumbikarbonát-szintet találunk. Krónikus esetben, a szervezet egészséges kompenzációs tevékenysége következtében – annak érde-

kében, hogy a pH a legkevésbé térjen el a normálistól – a pCO₂ kompenzatorikusan növekedni fog. Ennek várható mértéke minden *egy mmol/l bikarbonát* szint emelkedésekor *0,7 Hgmm pCO₂*-növekedés. Ez azt jelenti, hogyha például a szérumbikarbonát-szint 25 mmol/l-ról 35 mmol/l-re növekszik, akkor a pCO₂ normális 40 Hgmm értéke helyett 47 Hgmm-t várhatunk. Amennyiben a pCO₂ ettől eltérő mértékben változik, a sav–bázis zavar kombinált, azaz másik rendellenesség társulásával is számolnunk kell. Ha a pCO₂ a vártnál magasabb, respiratorikus alkalosis, ha a vártnál alacsonyabb, respiratorikus acidosis komplikálja a klinikai képet.

Egészségesekben a vese „gondoskodik” a normális, 24–26 mmol/l szérumbikarbonát-értékről. A glomeruluson átfiltrálódó bikarbonát legnagyobb része a proximális tubulusban reabszorbeálódik, ha pedig a szervezet fölös mennyiségű bikarbonáthoz jut, a felesleg a vizelettel kiürül. Vajon hogyan alakulhat ki mégis a metabolikus alkalosishoz vezető magas szérumbikarbonát-koncentráció ilyen „szigorú” szabályozás ellenére? Normális értéken felüli szérumbikarbonát-szint alapvetően két okból jöhet létre:

- ha a bikarbonát fokozottan reabszorbeálódik a tubulusokban, vagy
- ha fokozott a bevitel és a GFR jelentős mértékben lecsökkent, ennek következtében elégtelen a bikarbonát glomerularis filtrációjára és emiatt a kiválasztása.

A vese a filtrált bikarbonát *reabsorpciója* mellett annyi új bikarbonátmolekulát *állít elő*, mely az anyagcsere során képződő napi kb. 70 mmol H⁺-iont közömbösíti. A filtrált anion *visszaszívásának* 85%-a a proximális tubulussejtekben történik, a Na⁺/H⁺ ioncsereelő csatorna működésének köszönhetően. Ezekben a sejtekben zajlik a bikarbonátképzés is: egy molekula glutaminból 2 molekula NH₄⁺- és 2 molekula HCO₃⁻-ion jön létre. Míg az ammóniumion a distalis tubulus H⁺-szekreciójához szükséges, a képződő bikarbonát „új termék”, ami visszajut a vérplazmába, és pótolja a 70 mmol H⁺-ion közömbösítéséhez felhasznált

aniont. A filtrált bikarbonát további 10%-a a Henle-kacsban, 5%-a a distalis tubulusban reabszorbeálódik.

A proximális tubularis bikarbonát-reabsorptiót és -képzést az *angiotenzin-II*, illetve a sejtek *intracellularis acidosis* által a *hypokalaemia* és a *magas $p\text{CO}_2$* serkentik, a distalis tubulusban a H^+ -secretiót és ezáltal a bikarbonát reabsorptióját az *aldoszteron* facilitálja.

Melyek azok a klinikai állapotok, ahol a patológiás helyzet kompenzálása érdekében fokozott a bikarbonát reabsorptio?

A mindennapos orvosi gyakorlat során leggyakrabban

1. hányás, gyomorsav vesztes kapcsán és
2. kacs- és thiazid diureticumok alkalmazásakor alakul ki metabolikus alkalosis.

Ritka kórképekként metabolikus alkalosishoz vezetnek a vesetubulusok primer rendellenességei közül a

3. Bartter-szindróma és a
4. Gitelman-szindróma.

Metabolikus alkalosist idéz elő a túlzott mennyiségben bevitt per os vagy iv. bikarbonát is, ha

5. a GFR jelentősen csökken, akut és krónikus veseelégtelenségben, illetve végstádiumú dializált vesebetegben.

Ritkább oka a metabolikus alkalosisnak a renin-angiotenzin-aldoszteron szekréció primer zavara, azaz a

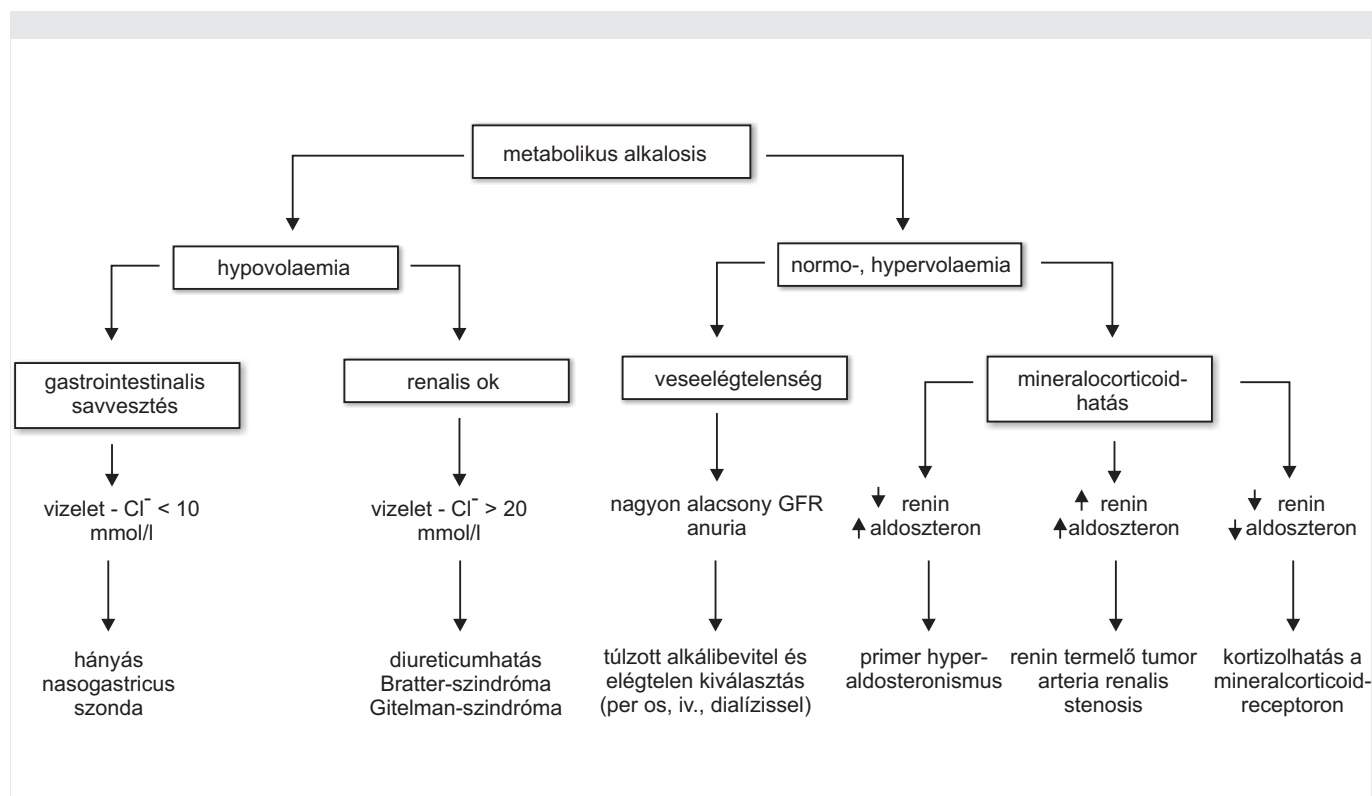
6. hypermineralocorticismus.

A fenti szindrómák közül az 1-4 pontban felsoroltak hypovolaemiával járnak, felismerésüket megkönnyíti a volumendepletio klinikai jeleinek azonosítása, az exsiccosis, a hypotonia, az emelkedett szérumkarbamidnitrogén-érték. Ezzel szemben mineralocorticoid-túlprodukció esetén hypertonia jellemző, a betegek euvolaemiásak vagy kissé hyperhidráltakká válnak (*1. ábra*).

(A felsorolt megbetegedések nemcsak a pH emelkedését, hanem egyéb só-víz háztartási zavart is előidézik.

Jelen összefoglalásban elsősorban az alkalosis kialakulásának a magyarázatára térünk ki, az egyéb ionrendellenességeket illetően utalunk korábbi munkáinkra.)

Ad 1. Ismételt hányás és tartósan alkalmazott nasogastricus szívás során a gyomorból jelentős mennyiségű savat veszítünk el. [Mivel a gyomornedv káliumtartalma alacsony (10 mmol/l), a kálium veszteség vomitussal elhanyagolható.] A savvesztés következtében a szervezetben feles mennyiségben marad bikarbonát, ennek renális excretiója azonban a *kórkép kialakulásának a kezdetén* nem jelent problémát. A felesleges bikarbonát a vizelettel kiválasztódik, melyet a vizelet-pH alkaloticussá válása jelez. A bikarbonát excretiónak azonban „ára van”: a nagy mennyiségű negatív töltésű ion a kérgi gyűjtőcsatornában „vonzza” a pozitív ionokat, azaz Na^+ -iont és K^+ -iont vizs magával a vizeletbe. Ily módon a bicarbonaturia következtében (és persze a hányás miatt is) hamarosan volumendepletio alakul ki, aminek a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivizálódása lesz a következménye. Az



1. ábra. Algoritmus a metabolikus alkalosis differenciáldiagnosztikájához

angiotenzin a volumenhiány rendezése érdekében a proximális tubulusban fokozza a Na-bikarbonát-reabsorptiót – ennek egyenes következménye a szérum bikarbonátszintjének megemelkedése, azaz a metabolikus alkalosis kialakulása. Az *aldoszteron* a kérgi gyűjtőcsatornában segíti elő a filtrált nátrium visszaszívódását. A Na^+ -ionok reabsorptióját azonban a kálium ionok tubularis folyadékba történő secretiója kíséri, amely káliumvesztéshez vezet. Ez annál is inkább bekövetkezik, mivel a distalis csatornába is eljutó HCO_3^- a lumen negatív töltését növeli, ami tovább erősíti a K^+ -kiválasztást. Kialakul tehát a minden klinikus által oly sokszor látott szindróma, a hányás következtében exsiccálódott, hypokalaemiás, metabolikus alkalotikus beteg képe.

Terápiája egyszerű: egyidejű fiziológiai sóinfúzió és kálium pótlás rendezi az ion- és bázis-rendellenességet. Lehetőség szerint mérsékelni kell a hányást, illetve a nasogastricus szívást igénylő betegekben a savvesztés, és ezáltal a bikarbonátfelesleg kialakulása csökkenthető H_2 -receptor-blokkoló vagy protonpumpa-inhibitor alkalmazásával.

Ad 2. A kacs- és thiazid diureticumok által okozott metabolikus alkalosis létrejöttének mechanizmusa alapvetően hasonló a fenti folyamathoz. Az első patológias történés a diureticum okozta Na^+ - és Cl^- -excretio növelése, amely volumendepletiót okoz, ily módon stimulálja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert. Az angiotenzin elősegíti a proximális tubulusban a fokozott bikarbonát-reabsorptiót, az aldoszteron pedig káliumionra cseréli a nátriumionokat a kérgi gyűjtőcsatornában, azaz volumenhiányos állapot, hypokalaemia és metabolikus alkalosis jön létre.

Mindkét patomechanizmushoz hozzájárul még a volumenkontrakció következtében a szérumbikarbonát-koncentráció növekedése (kevesebb plazmában ugyanannyi a bikarbonát-tartalom), illetve fokozza azt a hypokalaemia is: az extracelluláris K-hiány kompenzálására az intracelluláris K-ionok kijönnek a sejtekből, helyüket H^+ foglalja el, azaz a sejten belüli pH csök-

ken. Az intracelluláris acidosis a proximális tubulussejteken stimulálja az ammónium épzést és a bikarbonát-reabsorptiót, ami hozzájárul a szérumbikarbonátszint emelkedéséhez.

A fenti kórképek igazolása az anamnézis ismeretében a legtöbb esetben igen egyszerű. Megnehezítheti azonban a diagnózis felállítását, ha a beteg titokban hány vagy diureticumot szed. Ilyenkor a vizelet random vizsgálatának eredménye segíthet. Közvetlenül hányás után a vizelet Na^+ - és K^+ -koncentrációja magas, de a Cl^- alacsony, emellett a vizeletben bikarbonát mutatható ki, a pH lúgos. Órákkal, egy-két nappal a hányás lezajlását követően a Na^+ -koncentráció is alacsonnyá válik. (Közvetlenül hányás után ugyanis a volumenhiány kompenzálására fokozódna a NaCl-reabsorptio. A Cl^- -ion reabsorptiójának nincs akadálya, ez be is következik, tehát a vizeletben nem várunk Cl^- -kiválasztást. A Na^+ - és K^+ -ionok azonban a HCO_3^- -ionnal excretálódnak.) Diureticumhatásban a vizelet Na^+ -, K^+ - és Cl^- -koncentrációja magas, a hatás lezajlását követően mindhárom alacsonnyá válik. Diureticum titkolt szedése bizonyítható továbbá a szer vizeletből történő kimutatásával is.

Ad 3-4. A Bartter- és Gitelman-szindrómák ritka rendellenességek. A kór-folyamat lényegének megértését segíti, ha arra gondolunk, hogy a Bartter-szindróma olyan, mintha „folyamatosan kacsiureticum hatása állna fenn”, a Gitelman-szindróma pedig, mintha a beteg „állandóan thiazid diureticumot szedne”. Ennek az a magyarázata, hogy Bartter-szindrómában a Henle-kacs felszálló szárában a Na^+ - K^+ - 2Cl^- csatorna (NKCC) működése hibás (I-es típus), vagy valamelyik itt működő másik csatorna betegszik meg (ROMK: K^+ -csatorna II-es típus, CIC: Cl^- -csatorna III-as típus, illetve a IV. típusban a Cl^- -csatorna egyik alegysége hiányzik, az újonnan felismert barttin, továbbá az V. típusban az extracelluláris kalciumérzékelő receptor aktivizálódik túlzott mértékben, ami gátolja a NKCC, ROMK és Na^+ - K^+ -ATPáz működését). A Gitelman-szindrómát a distalis kanyarulat csatornabeli Na^+ - Cl^- csatorna ab-

normalitása jellemzi (azaz a thiazid diureticumok támadáspontjának a helye). A rendellenesség genetikai hátterét sikerült azonosítani, bár genetikai heterogenitás, további mutációk megismerése is lehetséges. A klinikai képre hypotonia, volumendepletio, a vizeletben a volumenhiányhoz képest magas Na^+ -, K^+ - és Cl^- -kiválasztás jellemző. Mindkét kórképben szekunder hyperaldosteronizmus alakul ki a tartósan fennálló exsiccosis miatt. Ennek morfológiai jele a Bartter-szindrómára jellegzetes juxtaglomerularis hyperplasia. Bartter-szindrómában a Henle-kacsban károsodik a Ca^{2+} -reabsorptio is, ezért a fentiekhez hypercalciuria társulhat, Gitelman-szindrómában pedig éppen ellenkezőleg, hypocalciuria jellemző. Mindkét betegségben elégtelen a Mg^{2+} felszívódása, az érintettek szérummagnézium-szintje alacsony. A fenti kórképek gyermek-, illetve fiatal korban manifesztálódnak.

Bartter-szerű szindrómát azonban előidézhet a NKCC-csatornát károsító aminoglikozid-toxicitás, újabb ismeretek szerint a hypercalcaemia (mely érdekes módon a furosemid kapcsolódási helyének megfelelően fejt ki a hatását), illetve természetesen a kacsdiureticumok (ezért nevezik pseudo-Bartter szindrómának a diureticum által előidézett kórképet).

Ad 5. Elsősorban krónikus veseelégtelenségben, különösen anuriás betegekben fordulhat elő, hogy nagy mennyiségben szedett szódabikarbóna, esetleg kálium-citrát (mely bikarbonáttá metabolizálódik) filtrációja és excretiója akadályozott az alacsony GFR következtében. Alkalosis léphet fel akut veseelégtelenségben túlzott mennyiségű bikarbonát infúzió adagolásakor, illetve akut vagy krónikus dialízis során a dializáló oldat bikarbonát koncentrációjának helytelen beállításakor. Metabolikus alkalosisra számíthatunk vesebetegek napi plazmaferezisekor adott nagy mennyiségű citrát és plazma infúziójakor is. Normális GFR esetén, amennyiben nincs jelen reabsorptiót stimuláló hatás, a fölösleges bikarbonát könnyen kiválasztódik, metabolikus alkalosis nem jön létre.

Ad 6. A mineralocorticoid-túlprodukciónál által előidézett metabolikus alkalosis és hypokalaemia volumen-expanzióval és hypertóniával jár. A relatíve ritka kórkép patogenezisében a következő mechanizmusok állhatnak:

- a mellékvesék primer mineralocorticoid-túltermelése, mely lehet bilaterális kérgi hyperplasia vagy adenoma, azaz Conn-szindróma,
- renintermelő tumor vagy az arteria renalis stenosis következtében létrejövő extrém reninsecretio, mely magas angiotenzin- és aldosteron-szinthez vezet,
- kortizol- vagy ACTH-termelő daganat, melynek „mellékes” következménye a túlzott mineralocorticoid hatás,
- 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz-hiány, mely miatt a kortizol korlátlanul hat a mineralocorticoid receptoron,
- licorice fogyasztás, mely a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz aktivitását gátolja.

(Utóbbi 3 esetben az aldosteron helyett a kortizol aktiválja a mineralocorticoid-receptorokat. A kortizol ugyanis normálisan is képes kapcsolódni a mineralocorticoid receptorhoz, de a „kapu őrzője”, a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim normálisan ezt megakadályozza, mert metabolizálja a sejtbe bejutó hormont. Amennyiben túlzott mennyiségben képződik kortizol vagy a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz aktivitása elégtelen, a szteroidhormon hozzákapszódik a mineralocorticoid-receptorokhoz és aktívvá teszi azokat.)

Bármelyik ok vezet a hyperaldosteronismushoz, az aldosteron hatására a kérgi gyűjtőcsatornában fokozódik a Na^+ -reabsorptio, a K^+ - és a H^+ -secretio. A hypokalaemia a már ismertett mechanizmussal ammóniumképzést vált ki a proximális tubulus sejtekben, aminek a „mellékterméke” bikarbonátképzés lesz, ezáltal enyhe alkalosis alakul ki. Az alapbetegség miatt többnyire kissé csökken a GRF is, mely szintén hozzájárul a szérumbikarbonát-szint emelkedéséhez.

A fentiek mellett létezik még néhány más, ritkán előforduló rendellenesség,

mely szintén metabolikus alkalosishoz vezet. Nem felszívódó organikus anion bevitel, pl. a carbenicillin fokozza a distalis tubulusban és a gyűjtőcsatornában a lumen negativitását, ezáltal K^+ -secretiót idéz elő. Ha ehhez volumendepletio is társul, elindul a már ismertett szekvencia a fokozott bikarbonát-visszatartás irányában. Krónikusan fennálló hypercapnia rendeződését követő posthypercapniás állapotban a proximális tubulussejtek ammóniumképzése átmenetileg fokozott maradhat, ami a rendeződött légzési elégtelenség állapotához képest már felesleges HCO_3^- -produkción idéz elő. Az autosomalis recesszíven öröklődő congenitalis Cl^- -diarrhoea, melyben károsodott a colonban a $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ioncsere, vagy NaCl -ot és káliumot vesztítő villosus adenoma a diureticum-hatáshoz hasonló állapotot okoznak, azzal a különbséggel, hogy ilyenkor a vizelet Na^+ -, K^+ - és Cl^- -tartalma mindig alacsony.

KLINIKAI TÜNETEK ÉS TERÁPIA

A metabolikus alkalosis klinikai tüneteit a legtöbb esetben nehéz elkülöníteni az alapbetegség tüneteitől. A pH-emelkedés azonban önmagában is arrhythmogen hatású; felléphet apathia, zavartság, súlyos esetben coma, a kompenzatorikus hypoventilatio következtében hypoxia, illetve neuromuscularis irritabilitás és tetania a pH-emelkedés miatti Ca^{2+} -koncentráció csökkenésekor. Az akut ellátás célja a pH 7,55 alá csökkentése. Rendezzük a volumenhiányt és a hypokalaemiát. Amennyiben a beteg bikarbonátot vagy citrátot kapott, ezeket azonnal állítsuk le. A bikarbonát renalis kiválasztása fokozható acetazolammal is, ez a proximális tubulusban ható diureticum azonban káliumexcretiót okoz, ily módon fokozza a hypokalaemiát. Súlyos alkalosisban elméletileg adhatunk NH_4Cl -oldatot vagy centrális vénába HCl -t, ezek azonban a gyakorlatban ritkán válnak szükségessé. Gyorsan rendezi az alkalosist az alacsony bikarbonátkoncentrációval végzett hemodialízis kezelése.

A Bartter- és a Gitelman-szindrómák terápiája nem megoldott, bár a genetikai altípustól függően ACE-

gátlók, káliummegtakarító diureticumok, káliumpótlás és nemszteroid gyulladásgátlók együttes adásától az enyhébb formákban elfogadható klinikai javulás várható, az érintett gyermekek növekedése megindul, ionzavaruk mérséklődik. A mineralocorticoid-túlprodukciónál eseteiben az alapbetegség rendezése sokszor sebészi beavatkozást tesz szükségessé. Ha ez nem lehetséges, pl. a mellékvesék bilaterális kérgi hyperplasiájakor, a káliummegtakarító diureticumok alkalmazása csökkenteni fogja a Na^+ -reabsorptiót, a K^+ - és H^+ -secretiót és a legtöbb esetben a hypertóniát is.

Visszatérve a bevezetőben ismertett esetekre, azokat a fentiek alapján a következőképpen értékeltük:

AZ ESETEK MEGBESZÉLÉSE

1. eset: A beteg panaszait recidív pyloricus ulcus talaján kialakult pylorusstenosis idézte elő. A gyomorsavvesztés magas szérumbikarbonát-szinthez vezetett, melyet fenntartott az exsiccosis miatt aktivizálódó renin-angiotenzin-aldosteron hatása és a GFR-csökkenést, oligoanuriát előidéző praerenalis akut veseelégtelenség is. Utóbbit az igen magas retentions értékek, negatív vizeletüledék, illetve a volumenpótlásra gyorsan rendeződő vesefunkciók igazoltak. Fiziológias sóoldat infúziója, káliumpótlás, protonpumpa inhibitor bevezetése rendezte az akut veseelégtelenséget, a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer túlzott aktivitását és ezáltal az anyagcserezavart. Az emissziót megelőzően a szérum Na 143 mmol/l, K 5,1 mmol/l, CN 9,5 mmol/l, kreatinin 128 $\mu\text{mol/l}$, Ca 2,36 mmol/l, PO_4 1,1 mmol/l, CK 134 U/l, a pH 7,39, HCO_3 24,8 mmol/l, BE -0,2 mmol/l, pCO_2 44,2 Hgmm szintet értek el.

2. eset: Azonnal HD-kezelést végeztünk, csökkentett bikarbonátkoncentrációjú dializáló oldattal. Az alkalosis kialakulásának a magyarázata egyszerűvé vált, amikor a dialíziskezelés végére a beteg állapota rendeződött és módunk volt célzottan kikérdezni a gyógyszereszedéséről. Elmondta, hogy gyakori gyomorégéseit legjobban a

szódabikarbóna csökkentette, amiből az utóbbi napokban ismételt nagyobbat vett be. Miután elmagyaráztuk a más esetekben legtöbbször ártalmatlan szer dializált betegek számára fennálló veszélyeit, mellőzte a szódabikarbóna bevitelét. Az elkövetkező dialíziskezelések során rendszeresen ellenőriztük a sav-bázis paramétereit. A dialízis előtti pH 7,39, a szérum bikarbonát 23,7 mmol/l, BE -0,4 mmol/l, a pCO₂ 39,1 Hgmm értékűnek bizonyult. Az alkalosist tehát a nagy mennyiségű bikarbonátbevitel

idézte elő egy olyan betegnél, aki a veselégtelenség ellenére sem volt alaphelyzetben acidotikus. Ez utóbbi hiányát, azaz az egyébként végstádiumú vesebeteg tubulusai acidifikáló képességének megőrzését talán az magyarázza, hogy napi kb. 800 ml reziduális vizelettel rendelkezett. Renalis alapbetegsége glomerularis rendellenesség, nephrosis volt, és feltételezhető, hogy a tubulointerstitialis működés részben megtartott maradt. A metabolikus alkalosist súlyosbította a respiratoricus kompenzáció hiánya is, hiszen a felvé-

teli pCO₂ az adott állapothoz képest alacsonynak bizonyult, azaz a beteg comatosus állapotában hyperventilált, emiatt kis fokú respiratoricus alkalosis is fennállt. A két tényező együttesen vezetett a pH jelentős emelkedéséhez.

Az eset felhívta a figyelmünket arra is, hogy még a dialízisre szoruló betegknél is jelentős különbségek adódhatnak a sav-bázis háztartásban, ezért a dialízisek egyénre szabott paramétereit közül a dializáló oldat bikarbonát tartalmának megválasztására is fokozott figyelmet kell fordítanunk.

IRODALOM

1. Halperin ML, Goldstein MB. Metabolic alkalosis. In: Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem based approach. pp. 157-194. Third edition. 1999. W.B. Saunders Company
2. Galla JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 2000; 11:369-375.
3. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. Second of two parts. New Engl J Med 1998; 338:107-111.
4. Gluck SL. Acid-base. Electrolyte quintet. The Lancet 1998; 352:474-479.
5. Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. Kidney Int 1996; 49:906-917.
6. Capasso G, Malnic G, Wang T, Giebisch G. Acidification in mammalian cortical distal tubule. Kidney Int 1994; 45:1543-1554.
7. Norris SH, Kurtzman NA. Does chloride play an independent role in the pathogenesis of metabolic alkalosis? Semin Nephrol 1988; 8:101-108.
8. Clive DM. Bartter's syndrome: The unsolved puzzle. Am J Kidney Dis 1995; 25:813-823.
9. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. Q J Med 2000; 93:207-215.
10. Ganguly A. Primary aldosteronism. New Engl J Med. 1998; 339:1828-1834.
11. Reusz Gy. Az idiopathiás hypercalciuria gyermekkorban. Orv Hetil 1998; 139:2957-2962.
12. Szabó L, Szabó J. Anyai Bartter-szindróma és terhesség. Orv Hetil 1991; 132:1155-1159.
13. Radó J, Gercsák Gy, Horváth F. Diureticum által okozott pseudo-Bartter szindróma idiopathiás oedemában. Orv Hetil 1988; 129:1703-05.
14. Herbert SC. Bartter syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12:527-532.
15. Jeck N, Konrad M, Peters M et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. Pediatr Res 2000; 48:754-758.
16. Bieringer M, Kettritz R. A wrenching business: 'how to get the most out of the numbers'. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:836-839.
17. Zelkovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:1696-1700.
18. Ostermann ME, Girgis-Hanna Y, Nelson SR, Eastwood JB. Metabolic alkalosis in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:2442-2448.

Sikeres gyermek vesetranszplantáció alsó húgyúti fejlődési rendellenesség megoldását követően

Successful renal transplantation after correction of lower urinary tract congenital abnormality

Szabó József¹, Verebely Tibor², Tóth András¹, Járay Jenő¹, Rempert Ádám¹, Sallay Péter², Reusz György²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika,

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. sz. Gyermek Klinika, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):49–52.

ÖSSZEFOGLALÁS Korábban a veseátültetés egyik relatív ellenjavallatát képezte az alsó húgyutak abnormalitása. Jelenleg a hólyagfejlődési rendellenességekben szenvedők esetén különféle hólyagaugmentációs és katéterezhető, kontinens urostoma képzési megoldások ismertek. Esetünkben egy ma már 18 éves fiúról számolunk be, aki súlyos subvesicalis obstructiót okozó, közel az egész urethrára kiterjedő, congenitalis hypoplasia, hypospadiasis következtében kialakult súlyos urosepsis, s következményes hydronephrosis, hydroureter kialakulása miatt állt gyermeksebész és nephrologus kezelése alatt. 10 éves korában ureter-reimplantáció és vékonybéllel hólyagaugmentatio történt, valamint Mitrofanoff szerint continens, katéterezhető appendicostomia készült. Ennek ellenére veseelégtelensége végstádiumba jutott, mely miatt 1995-től regularis hemodialízist kezdték. 1998-ban végeztük az első veseátültetést, mely biopsiával igazolt szteroidrezisztens rejectio, regenerációt nem mutató acut tubularis necrosis, nephrosclerosis és krónikus pyelonephritis miatt sikertelen volt. Fenntartott immunszuppresszió mellett ismét dialízis-programba került. 1999 áprilisában antibiotikum mellett is fennálló tartós lázas állapot, jelentős grafttáji fájdalmak és az elégtelen veseműködés miatt graftectomiára került sor. 2002 februárjában végeztük a second cadaver vesetranszplantációt, melyet követően 23 nappal kitűnő graftfunkcióval, panaszmentesen emittáltak.

Esetünkkel azt kívántuk hangsúlyozni, hogy a sebészeti technika fejlődése, s a megfelelő terápiás protokoll együttesen növelik a sikeres transzplantációk számát az alsó húgyúti fejlődési rendellenességekben szenvedő gyermekeknek, akik alapbetegségük miatt alkalmatlannak lettek volna a szervátültetésre.

Kulcsszavak: vesetranszplantáció, alsó húgyúti fejlődési rendellenesség

SUMMARY Previously the lower urinary tract abnormalities have been formed one of a relative contraindication of the kidney transplantation in infants. Actually many kind of possibilities available performing bladder augmentation or catheterizable, continent urostoma. In our case we report an 18 years old boy who suffered a serious congenital urethra hypoplasia and hypospadiasis causing urosepsis, hydronephrosis and hydroureter in both side. In his age of 10 bladder augmentation was performed with ileum and both ureter reimplantation and a catheterizable, continent appendicostomy was done at the same time. Despite of this procedure his end stage renal disease was not avoidable, in 1995 hemodialysis was started. The first cadaver renal transplantation was performed in 1998 but it was unsuccessful because of a steroid resistant acute rejection, serious acute tubular necrosis, nephrosclerosis and chronic pyelonephritis (proved by graft biopsy). One year later graftectomy was performed because of nonstop fever and pain in the site of the graft. Following regular hemodialysis in February of 2002 a second cadaver

Levelezési cím:

dr. Szabó József,
Semmelweis Egyetem,
Transzplantációs és Sebészeti Klinika,
1082 Budapest, Baross u. 23-25.
e-mail: tailorq@hotmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Esetismertetés
Megbeszélés
Irodalom

renal transplantation was performed successfully. On the posttransplant 23th day he was discharged with excellent graft function without of any sign of complication.

With this case we would like to emphasize that the improving surgical technics combined with a proper therapeutic protocol could rise the success of the kidney transplantation on those children having lower urinary tract abnormalities who would have been unsuitable for organ transplantation.

Key-words: renal transplantation, lower urinary tract congenital abnormality

BEVEZETÉS

Hazánkban a veseátültetés rutinszerű gyógyító eljárássá vált. Az 1973- ban kezdett veseátültetések száma az ezredfordulóra meghaladta a 3000-et, melyből 118 esetben a transzplantáció gyermekben történt. A gyermekek esetében a veseátültetés számos sebésztechnikai buktatót rejt, túl a belgyógyászati jellegű kezelés nehézségein. A sebésztechnikai problémák közül a gracilis erek mellett az alsó húgyutak fejlődési rendellenességei emelhetők ki. Ez utóbbi nem ritkán oka – mint veleszületett fejlődési rendellenesség – a krónikus veseelégtelenségnek. Korábbi felfogásunk szerint a veseátültetés egyik relatív ellenjavallatát képezte az alsó húgyutak abnormalitása, mert hogy az esetleges ureterdeviatio (pl. urethero-cutaneostomia vagy az ureter vastagbélbe történő beszájzattatása) ascendáló húgyúti fertőzésekhez vezethet, s így az immunszupprimált betegben, annak halálát okozhatja.

Az utóbbi években számos olyan közlemény jelent meg a nemzetközi és hazai irodalomban, amelyek hólyagfejlődési rendellenességben szenvedők esetén különféle hólyag augmentációs és katéterezhető, kontinens urostoma képzési megoldásokról számolnak be, jó eredménnyel. Esetünkben egy ma már 18 éves gyermekről írunk, akinek alsó húgyúti fejlődési rendellenességét többszörös műtéttel lehetett korrigálni, mígnem a vesepótló kezelés folytatásaként sikeres veseátültetésben részesítettük.

ESETISMERTETÉS

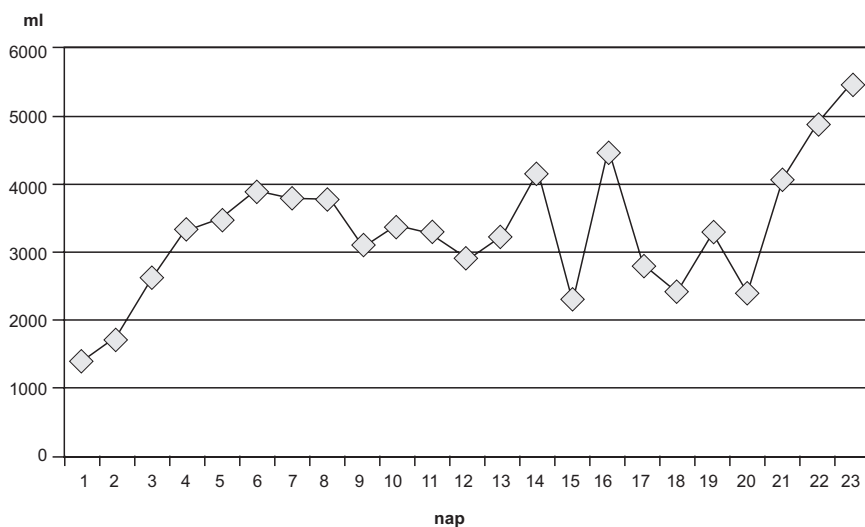
A beteg gyermek 7 hónapos korában került első ízben a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinikájára vasterápiára refrakter anaemia és a hasban ta-

pintható hatalmas terimék miatt. A képkötő vizsgálatok súlyos subvesicalis obstructiót okozó, közel az egész urethrára kiterjedő, congenitalis hypoplasiát, hypospadiasist és ennek következtében kialakult húgyhólyagfal-megvastagodást, jelentős hydronephrosist, hydrouretert észleltek. Tekintettel arra, hogy katéter nem volt felvezethető, első lépésben vesicostomiát készítettek. A vese funkciója a kezelés mellett sokat javult (szérum kreatinin: 400 $\mu\text{mol/l}$ -ről 100 $\mu\text{mol/l}$ -re). A húgycső feltágítását kísérelték meg, azonban ez csak minimális mértékben sikerült, mely nem biztosított megfelelő vizeletsugarat, s a hólyagürülési zavara továbbra is megmaradt. A hypertrophias izomzat fibrosisa következtében a hólyag fala tovább hegesedett, zsugorodott, s így az ureterek kompressziója a hydronephrosis mértékét fokozta. 1993-ban, 10 éves korában ureterreimplantáció és vékonybéllel hólyagaugmentatio történt, valamint az appendix egyik végének hólyagba ültetése és a másik véggel continens, katéterezhető appendicostomia készült (Mitrofanoff) (1). Anamnézisében még szerepel 1990-ben elszenvedett claviculatórés, valamint kétoldali combfej-epiphyseolysis miatti mindkét oldali epiphyseodesis is. A fent említett beavatkozásokat követően a vizelet mennyisége egyre nőtt, de ez a vese funkciójának további romlása miatt létrejött kompenzációs polyuria volt. 1995 novemberében jutott végstádiumba veseelégtelensége, mely miatt hemodialízis-kezelést kezdtek. Részletes kivizsgálás után transzplantációs várólistára került. 1998 decemberében 1 HLA-A, 1 HLA-B és 1 HLA-DR szövettani egyezőségű, cadaver vesetranszplantációt végeztünk a bal oldali csípőárok-

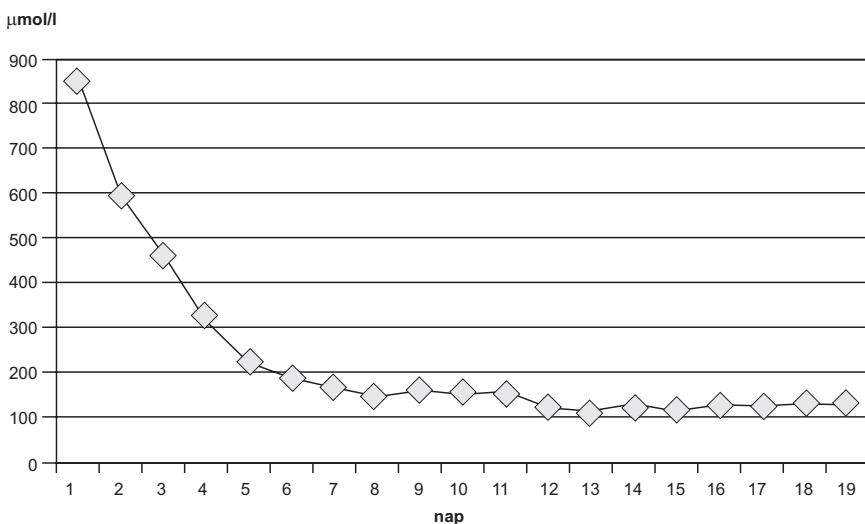
ba. Immunszuppresszióként Sandimmun-, Imuran-, Medrol-terápiát állítottunk be. Vizeletelválasztása ugyan megindult, de méregtelenítő funkció nem volt tapasztalható. A posztoperatív 10. napon rejectio miatt iv. Solu-Medrol kezelést alkalmaztunk, melynek ineffektivitása miatt a graft vese biopsiáját végeztük. Ez szteroidrezisztens rejectiót, regenerációt nem mutató akut tubularis necrosist, nephrosclerosist és krónikus pyelonephritist véleményezett. Ezek alapján hosszú távú graftfunkció nem volt várható. Graft vese izotópvizsgálata teljes parenchymás retentiót véleményezett. Betegünk továbbra is regularis hemodialízis-kezelésre szorult fenntartott immunszuppresszió mellett. 1999 áprilisában antibiotikum mellett is fennálló tartós lázas állapot, jelentős grafttáji fájdalmak, s az elégtelen veseműködés miatt graftectomiát végeztünk, immunszuppresszióját leállítottuk. Állapotának rendeződését követően ismét listára helyeztük. 2002 februárjában second cadaver vesetranszplantációra került sor. Ekkor a meglévő 40%-os keringő ellenanyag titere ellenére az ismételt keresztpróba is negatív volt. 51 éves, CMV-negatív cadaverből, 1 HLA-A, 1 HLA-B és 1 HLA DR egyezőségű graftot ültettünk be a jobb fossa iliacába. A műtét során meggyőződünk a saját ureter, az augmentált hólyag és az appendicostoma átjárhatóságáról, s jó funkciójáról. A graft vese vizeletelválasztása a műtét alatt elindult. Szövődményre utaló jel kialakulását a posztoperatív időszakban nem észleltünk. Mérsékelt panaszokat okozó húgyúti infekciója a tenyésztés alapján alkalmazott antibiotikum adása mellett gyógyult. Megtartott vizeletmennyiség mellett a szérum kreatininszintje stabilan a normális szint közelébe csökkent (130–140 $\mu\text{mol/l}$). 23 nappal a beültetést követően bocsátottuk otthonába.

Az 1. és 2. ábra mutatja a szérumkreatinin és a vizeletmennyiség változását.

Immunszuppressziós terápia: *Sandimmun* Neoral 12 mg/tskg kezdődózis, majd vérszint alapján beállítva, *Cellcept* 2-szer 1 g, szteroid: *Solu-Medrol* első nap 500 mg, második nap 125 mg iv., majd *Medrol* 2-szer 12 mg egy



1. ábra. Vizeletmennyiség alakulása a posztoperatív időszakban (ml/nap)



2. ábra. Szérumkreatinin-szint alakulása a posztoperatív időszakban (μmol/l/nap)

hétig, majd két hétig reggel 16 mg. Tekintettel a second transzplantációra indukciós immunterápiaként ATG (Fresenius)-t alkalmaztunk 5 napig.

MEGBESZÉLÉS

Sebész számára a gyermekkorban végzendő transzplantáció rengeteg kihívást jelent, hiszen számos technikai,

immunológiai, metabolikus és pszichoszociális faktor különbözteti meg a felnőttvese-beültetéstől. A vesebeteg gyermekek 20–25%-a esetén valamilyen urológiai abnormalitás (2) (pl. hátsó urethra billentyű, myelodysplasia, urogenitalis sinus anomáliák vagy Prune-Belly-szindróma), hólyagdiszfunkció oka az uraemiának. Ismert, hogy a veleszületett urológiai betegségek hátrányosan befolyásolják egy vesetranszplantáció sikerét. Fontos tényező, hogy a felismert anomáliát a lehető legmegfelelőbb módon kezeljük. Elsősorban, hogy megelőzzék a krónikus vesebetegséget, de másodsorban azért, de ha már kialakult, akkor egy jobb funkcionális állapotot hozzanak létre, mely csökkenti a poszttranszplantációs szövődmények kialakulásának lehetőségét (3, 4). Számos lehetőség áll rendelkezésre a gyermeksebészeknek, hogy helyreállíthassák a sérült húgyhólyag-diszfunkciót vagy az incontinenciát. Az ehhez felhasznált szerv lehet vékony- vagy vastagbél, appendix, gyomor, ureter vagy akár (irodalmi ritkaságként, kétségbeesett helyzetben használt) ductus deferens. A legnagyobb sikerrel a *Mitrofanoff* által 1980-ban leírt appendicovesicostoma használatos (5-7.), de ugyanúgy sikerrel végzik a seromuscularis enterocystoplasticát (8, 9), a „MACE” (Malone antegrade colonic enema stoma) műtétet vagy a Monti-féle ileovesicostomiát (10).

Esetünk alapján is azt kívántuk hangsúlyozni, hogy a sebési technika fejlődése, az immunszuppressziós lehetőségek szélesedése, s a megfelelő terápiás protokoll (11-14.) együttesen növelték a sikeres transzplantációk számát, különösen azoknál az alsó húgyúti fejlődési rendellenességben szenvedő gyermekeknél, akik alapbetegségük miatt alkalmatlanok lettek volna a szervátültetésre.

IRODALOM

1. Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques. [Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder 1980; 21(4): 297-305.]
2. Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. J Urol. 1999 Jan; 161(1): 240-245.

3. Akoh JA, Choon TC, Akyol MA, Kyle K, Briggs JD. Outcome of renal transplantation in patients with lower urinary tract abnormality. *J R Coll Surg Edinb* 1999 Apr; 44(2): 78-81.
 4. Crowe A, Cairns HS, Wood S, Rudge CJ, Woodhouse CR, Neild GH. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Aug 13(8): 2065-2069.
 5. Harris CF, Cooper CS, Hutcheson JC, Snyder HM. Appendicovesicostomy: the mitrofanoff procedure-a 15-year perspective. *J Urol* 2000 Jun; 163(6): 1922-1926.
 6. Ahmed S, Sen S. The Mitrofanoff procedure in paediatric urinary tract reconstruction. *Aust-N-Z-J-Surg*. 1998 Mar; 68(3):199-202.
 7. Cain MP, Casale AJ, King SJ, Rink RC. Appendicovesicostomy and newer alternatives for the Mitrofanoff procedure: results in the last 100 patients at Riley Children's Hospital. *J Urol*. 1999 Nov; 162(5):1749-1752.
 8. Hanna MK, Richter F, Stock JA. Salvage continent vesicostomy after enterocystoplasty in the absence of the appendix. *J Urol* 1999 Sep; 162(3 Pt 1): 826-828.
 9. Dayanc M, Kilciler M, Tan O, Gokalp A, Goktas S, Peker AF. A new approach to bladder augmentation in children: seromuscular enterocystoplasty. *BJU-Int*. 1999 Jul; 84(1): 103-107.
 10. Cain MP, Casale AJ, Rink RC. Initial experience using a catheterizable ileovesicostomy (Monti procedure) in children. *Urology* 1998 Nov; 52(5): 870-873.
 11. Clementson-Kockum C, Helin I, Malmberg L, Malmfors G. Pediatric urinary tract reconstruction using intestine. *Scand J Urol Nephrol* 1999 Feb; 33(1):53-56.
 12. Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, Barry JM, Belitsky P, Taylor-For RJ. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001 Jun; 165(6 Pt 2): 2265-2268.
 13. Fontaine E, Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M, Beurton D. Renal transplantation in children with augmentation cystoplasty: long-term results. *J Urol* 1998 Jun; 159(6): 2110-2113.
 14. Sheldo CA, Welch TR. Total anatomic urinary tract replacement and renal transplantation: a surgical strategy to correct severe genitourinary anomalies. *J Pediatr-Surg* 1998 Apr; 33(4): 635-638.
-

Thyreotoxicus periodikus paralysis

Thyrotoxic periodic paralysis

Molnár Szabolcs, Dudás Mihály, Pocsay Gábor

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, I. Belgyógyászati osztály

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (1):53–55.

ÖSSZEFOGLALÁS A thyreotoxicus periodikus paralysis ritkaság Közép-Európában, de gyakori a Távol-Keleten (Japán, Kína). Elsősorban hyperthyreoticus férfiakat érint, de ritkán nőkben is előfordul. 31 éves férfi betegünk felvételére hypokalaemiával kísért, átmeneti paraplegia miatt került sor. A fizikális státusz alapján felmerülő hyperthyreosis diagnózisát a laboratóriumi vizsgálatok is bizonyították. A gyógyszeres kezelés sikertelensége miatt a sebészeti megoldás mellett döntöttünk. Az elvégzett subtotalis thyreoidectomiát követően betegünk meggyógyult.

Kulcsszavak: hyperthyreosis, hypokalaemia, thyreotoxicus periodicus paralysis

SUMMARY Thyrotoxic periodic paralysis is a rarity in Central Europe but a common condition in the Far East (in Japan and China), it affects mainly men suffering from thyrotoxicosis but sometimes also women. A 31-year-old male patient was admitted to our department because of paraplegia followed by hypokalemia. At the physical examination the arising diagnosis of thyrotoxicosis was proved by laboratory tests. Because of unsuccessfulness of the medical therapy we referred him to surgery. Having performed a successful subtotal thyroidectomy our patient recovered.

Key-words: thyrotoxicosis, hypokalemia, thyrotoxic periodic paralysis

BEVEZETÉS

A thyreotoxicus periodicus paralysis ritka klinikai állapot Közép-Európában, de a Távol-Keleten viszonylag gyakori jelenség. Gyakorisága japán és kínai hyperthyreosisban szenvedő férfiak esetében 4–12% között mozog. (1-3). Vezető tünete az alsó, ritkábban felső végtagokra lokalizálódó izomgyengeség, mely plegiáig fokozódhat. Legfőbb kiváltó tényezője a szénhidrátdús étkezés, illetve a fizikai munka. A tünetek kialakulásának hátterében a hyperthyreosis hatására kialakuló

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPáz}$ aktivitásfokozódás áll, minek következtében az intracellularis K-koncentráció nő, és a sejtmembrán hiperpolarizálódik. Tünetileg a béta-blokkolók kedvező hatásúak, de a betegség gyógyításában elengedhetetlen a hyperthyreosis kezelése.

ESETISMERTETÉS

31 éves férfi betegünk első észlelésére a belgyógyászati ambulancián került sor. Karate edzést követően megvaszorázott, szénhidrátdús ételeket fo-

Levezetési cím:

dr. Molnár Szabolcs,
Békés Megyei Képviselőtestület
Pándy Kálmán Kórháza,
I. Belgyógyászati osztály
5700 Gyula, Semmelweis u. 1.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Esetismertetés
Megbeszélés
Irodalom

Rövidítések

TTP	Thyreotoxicus periodicus paralysis
TSH	Thyreoides stimuláló hormon
TRAK	Thyreoides Receptor Antikörper
anti-TPO	Anti-thyreoides peroxidáz antitest

gyasztott, majd legyengült mindkét alsó végtagja, járásképtelenné vált. A belgyógyászati ambulancián levett vérmintában alacsony K-szintet mértek (2,6 mmol/l), az EKG-n hypokalaemiára jellemző jeleket észleltek, garatképletei lobosak voltak, az érintett végtagokon reflexeket nem tudtak kiváltani. Parenteralis K-pótlás, illetve pihenés hatására plegiája megszűnt. Kollégáink vírusfertőzésre gyanakodtak. Ezt követően a beteg mindenfajta nehezebb fizikai megerőltetéstől tartózkodott, de panaszai izomfájdalmak és enyhébb izomgyengeség formájában ismételten visszatértek.

Ezt követően háziorvosa kérésére felvettük osztályunkra. Távolabbi anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepelt. Rendszeresen sportolt (karate), de anabolikus szteroidokat nem szedett. Elmondása szerint fél év alatt, jó étvágy mellett 17 kg-ot fogyott. A fizikális vizsgálat során a beteg mindkét pajzsmirigylebenyét diffúzan megnagyobbodottnak találtuk, kezén finomhullámú tremort észleltünk, az alsó végtag proximális izmaiban nyomásérzékenységet jelezett. Vérnyomása 170/100 Hgmm, pulzusa 120/perc volt.

A felvételt követő napon, nyugalomban levett vérből a következő laboratóriumi eredmények születtek: Na^+ 140 mmol/l, K^+ 4,3 mmol/l, Ca^{2+} 2,28 mmol/l, Mg^{2+} 0,83 mmol/l, Cl^- 104 mmol/l, koleszterin 3,7 mmol/l, HDL-koleszterin 1,31 mmol/l, triglicerid 1,15 mmol/l, pH 7,39, normális vese- és májfunkciós értékek.

A 24 órás vizeletgyűjtésből a vizelet-Na-ürítés 147 mmol/24 óra, K-ürítés 59,4 mmol/24 óra volt.

Endokrin laboratóriumi vizsgálatok eredményei: ssTSH 0,001 $\mu\text{E}/\text{ml}$ (normálérték 0,3–3,0 $\mu\text{E}/\text{ml}$),

FT_4 108,2 pmol/l (normálérték 7,72–23,17 pmol/l), T_3 6,4 nmol/l (normálérték 1,23–3,08 nmol/l) TRAK 24,4 U/l (normálérték 9 U/l), anti-TPO 553,9 E/ml (normálérték 100,0 E/ml alatt). A székumkortizol-, aldosteronszintek és a plazma renin-aktivitás a laboratóriumi normálértékeken belül voltak.

A nyaki lágyrészek ultrahangvizsgálata során a pajzsmirigy jobb lebeny

méreteit 76×32×36, a bal lebenyét 74×25×26 mm-esnek találtuk. A differenciáldiagnosztikai célból elvégzett képalkotó vizsgálatok (vese, mellékvese ultrahang, CT), a kamera-renographia normális viszonyokat mutattak.

Nem találtunk kóros eltérést a neurofiziológiai vizsgálatok (EMG, ENG) során sem.

Vizsgálati eredményeink alapján thyreostaticus kezelést és béta-blokkolót indítottunk (metimazol, propranolol), melynek hatására a beteg panaszai mérséklődtek, de nem szűntek meg teljesen. A ssTSH-értékek tekintetében is csak a normálértékek alsó határát sikerült elérni, ezért hat hónap múlva műtéti megoldást javasoltunk. A subtotalis resectiót a Debreceni Orvostudományi Egyetem I. Sebészeti Klinikáján végezték el. Azóta a beteg panszmentessé vált, testsúlya gyarapodott, izomfájdalmi megszűntek. Jelenleg 75 μg L-thyroxin pótlásra szorul.

MEGBESZÉLÉS

Míg a hyperthyreosis többnyire nőket érint, a thyreotoxicus periodikus paralysis döntően a férfiak betegsége. Hyperthyreotikus japán férfiakban (2) 4,3, illetve 8,2%-nak, kínai (3) férfiakban 12,9%-nak találták a gyakoriságát. Kínai nőbetegek között 0,17, japánok esetén 0,11% a prevalenciája. Az Amerikai Egyesült Államokban a legtöbb beteg bennszülött és latin-amerikai származású. Közép-Európában az utóbbi időben többnyire ázsiai bevándorlókon (4, 5) (pl. kurdokon) írták le, de közöltek kaukázusi típusú európai eseteket is. Tudásunk szerint Magyarországon Köves (6), majd Sonkodi (7) közöltek hasonló eseteket.

A thyreotoxicus periodikus paralysis vezető tünete a proximális végtag-izomzatot érintő akut átmeneti izombénulás, melyet görcsök, izomfájdalmak és izomgyengeség vezet be. Az alsó végtag érintettsége súlyosabb, egyoldali megterhelés esetén lehet aszimmetrikus, a mentális és szenzoros funkciók épek maradnak. Az inreflexek hypotoniássá válnak. Egyéb izomcsoportok is involválódhatnak (légzőizmok, bulbaris és szemmozgató iz-

mok). A tünetek 3–36 óra alatt megszűnnek. Súlyosságuk a K-szint csökkenés mértékétől függ, a K-pótlás azonnali javulást vált ki. A tünetek általában szénhidrátban dús étkezést követően alakulnak ki, az inzulin kiáramlásának köszönhetően, de a nehéz fizikai megterhelést követő nyugalmi periódus is kedvez a kialakulásuknak. A trauma, hideg, infectio, menstruáció, emocionális stressz, alkoholfogyasztás, szteroidok is precipitáló tényezőként szerepelhetnek, és az esti órákban gyakrabban lép fel a bénulás.

Leggyakrabban Basedow-kórban, de a hyperthyreosis más formáiban is előfordulhat, kívülről bevitt L-thyroxin készítmény alkalmazásakor is. Emiatt a thyreoidectomiát vagy radiojód kezelést követően igen körültekintően kell az L-thyroxin-szubsztitúciót alkalmazni.

Differenciáldiagnosztikai szempontból a hypokalaemiás periodikus paralysis familiaris formája megtévesztésig hasonló tünetekkel jár, de a hyperthyreosis tünetei hiányoznak. A kálium-anyagcsere zavarral járó izombénulások részletes differenciáldiagnosztikájára jelen munkánkban nem térünk ki, utalunk Radó (8) 2001-ben megjelent részletes összefoglaló munkájára.

A betegség genetikai hátterét mind-ezidáig nem sikerült igazolni, ellentétben a familiaris formáéval. Ott a dihydropiridin-szenzitív L-típusú Cacsatorna (CACNA1S) alfa1-alegységének génjében több pontmutációt sikerült már kimutatni. (R1139H, R528H, R1239G). Az R528H mutációt hordozó betegekben a muscularis K^+ -ATP-csatorna kóros működését bizonyították. Ennek a funkciója a Na^+ - K^+ -ATPáz-hoz kötődik. A Na^+ - K^+ -ATPáz által létrehozott K^+ -influxot kompenzálja. Kóros működése esetén tehát intracellulárisan K^+ -többlet, extracellulárisan K^+ -hiány jön létre, csökkentve az izom sejtmembránjának excitabilitását.

Thyreotoxicus periodikus paralysisben a Na^+ - K^+ -ATPáz fokozott működése feltételezhető, és postprandialis az inzulinhatás következtében a K^+ -ioneltolódás veszélyes mértékű lehet (9).

Ebből következik, hogy a szervezetben nincs abszolút K^+ -hiány, ezért az akut attackok ellátásánál a K^+ -pótlást a később bekövetkező rebound hatás veszélye miatt csak igen óvatosan alkalmazzuk.

Az inzulinon kívül a pajzsmirigy-hormonok, az androgének, illetve a

béta-receptor stimulánsai is fokozzák a Na^+ - K^+ -ATPáz aktivitását. Ez magyarázatot ad arra, hogy a betegség csak hyperthyreoticus állapotban manifesztálódik.

Esetünkben a konzervatív kezelés nem hozott teljes sikert, bár van arra is példa. A legtöbb közlemény szerint a

struma műtéti vagy radiojód-kezelése végleges gyógyuláshoz vezet.

Reményeink szerint sikerült felhívni a figyelmet erre a ritka, de olykor ijesztő tünetekkel járó és potenciálisan életveszélyes állapothoz vezető betegségre.

IRODALOM

1. Mellgren G, Bleskestad IH, Aanderud S, Bindoff L. Thyrotoxicosis and paraparesis in a Young Woman. *Thyroid* 2002; 12:77-80.
2. Okinaka S, Shizume K, Iino S, Watanabe A, Irie M, Noguchi A, Kuma S, Kuma K, Ito T. The association of periodic paralysis and hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1957; 17: 1454-1459.
3. McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *BMJ* 1967;451-455.
4. Hahn S, Rudorff KH, Saller B, Mann K. Die thyreotoxische hypokalaemische Lahmung. *Internist* 2001; 42:748-755.
5. Sabau I, Canonica A. Hypokalaemic periodic paralysis associated with controlled thyrotoxicosis. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130:1689-1691
6. Köves P. Hyperthyreosishoz társuló periodikus hypokalaemiás bénulás. *Ideggyógyászati szemle* 1981; 34:353.
7. Sonkodi S, Tóth J, Mohácsi G. Tireotoxikus periódikus paralízis. *Med Univ* 1980; 17:260.
8. Radó J. Izombénulás káliumanyagcsere-zavar következtében, 2001. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5:202-208.
9. Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminatham R. Hyperinsulinaemia and Na^+ , K^+ , -ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol* 1994; 41:213-216.

KONGRESSZUSI HÍREK / MEGHÍVÓK

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 kreditpontszerző tanfolyamnak minősül.

PROGRAM

9.30 Megnyitó

Elnökség:

Dr. Gyenesi 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 Chátel Rudolf, Prof. dr. Papp Gyula akadémikus, Dr. Zámolyi Károly*
 1. *Dr. Rostás László (Mosdós):* Cardiovascularis betegségek Somogy megyében
 2. *Prof. dr. Farsang Csaba (Budapest):* Vérnyomáscsökkentés farmakológiai módszerei
 3. *Prof. dr. Papp Gyula akadémikus (Szeged):* Antiarrhythmiai szerek mechanizmusa

- II.** Üléselnök: *Prof. dr. Farsang Csaba, Prof. dr. Tenczer József*
 1. *Prof. dr. de Chátel 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

Dr. Nagy Viktor (Budapest): Vérnyomáscsökkentés

Dr. Alföldi Sándor (Budapest): A vérnyomáscsökkentés differenciált gyógyszerrel

Prof. dr. Sonkodi Sándor (Szeged): felkért hozzászólás

Dr. Zámolyi Károly (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 Chátel 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 / Sajtókóstoló

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

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 hypertóniában, 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 bank-számláján 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:

Versenyteszt: 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!

MEGHÍVÓ

A Magyar Nephrologiai Társaság Szervező Bizottsága nevében tisztelettel meghívjuk Önöket

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG XXI. NAGYGYŰLÉSÉRE

Időpont: 2004. november 4-6.
Helyszín: Eger, Hotel Eger-Park

A Nagygyűlés fő témái:

1. Tubulointerstitialis nephritis és tubularis vesebetegségek
2. Multiplex renoprotekció stratégia krónikus vesebetegségekben
3. Heveny veseelégtelenség – nephrologia az intenzív betegellátásban
4. Intervenciós radiológia a nephrologiában
5. A renalis és essentialis hypertonia patogenezise
6. Nephropathia diabetica: újdonságok a patofiziológiától a terápiáig
7. Metabolikus szindróma vesebetegségekben
8. Kalcium- és csontanyagcsere-zavarok veseelégtelenségben
9. Gyulladás, fehérje és kalória alultápláltság, morbiditás és mortalitás összefüggései vesebetegekben
10. Transzplantációs immunológia kérdései

Nővér szekció:

1. Infekciókontroll jelentősége a vesebetegek ellátásában
2. A vesebetegek compliance-ének problémaköre
3. A vesebetegek életminőségének javítása

A rendezvény akkreditációja az orvosok és szakdolgozók részére folyamatban van.

A részvételi díj tarifái, egyéb információk, illetve a jelentkezési lap beszerezhető:

Miklósi Ferenc
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf: 11.
Tel: (061) 299-0184, 299-0185, 299-0186
Fax: (061) 299-0187
E-mail: convention@convention.hu
www.convention.hu

Prof. Dr. Túri Sándor
a Magyar Nephrológiai Társaság
elnöke

Dr. Ladányi Erzsébet
a Szervező Bizottság
elnöke

A Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága 2004. évre kiírt pályázatai

A Magyar Nephrológiai Társaság pályázati felhívása

NEMZETKÖZI TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK TÁMOGATÁSÁRA

A Magyar Nephrologiai Társaság pályázatot hirdet a nemzetközi tudományos rendezvényeken való részvétel támogatására.

Az MNT vezetősége elsősorban azoknak a 40 évesnél fiatalabb tagjainak a kongresszusi részvételét kívánja támogatni, akik Magyarországon dolgoznak, és az itt végzett tudományos munkájukat nemzetközi kongresszuson kívánják bemutatni.

Támogatásban azok részesülhetnek, akik legalább egy éve tagjai az MNT-nek és nemzetközi kongresszus által elfogadott elsőszerező előadásuk vagy poszterük van. Amennyiben az előadó más, mint az absztrakt első szerzője, és az első szerző nem kér támogatást, úgy az előadó benyújthatja támogatási igényét.

A támogatást a Tudományos Bizottsághoz benyújtott kérelemmel lehet megpályázni, melynek tartalmaznia kell az elfogadott absztrakt másolatát és a kongresszusi részvétel igazoló lapját. Az MNT a költségeket (az utazás, a szállás és a részvételi díj) névre szóló számla ellenében utólag tudja

megtéríteni. A számlán a pályázó neve mellett fel kell tüntetni a Magyar Nephrológiai Társaság nevét és címét (6725, Szeged, Korányi Fásor 14.). A pályázatot a hivatalos számlákkal együtt az MNT Tudományos Bizottságához kell eljuttatni. **Beküldési cím: Dr. Szabó András, I. sz. Gyermekklinika, 1083 Budapest Bókay J. u. 53.**

Amennyiben a Tudományos Bizottság a kérvényt a pályázati kiírás szerint megfelelőnek találja, az MNT vezetősége a támogatás odaítéléséről döntést hoz.

A kongresszusokon való részvétel támogatására szánt keretet az MNT vezetősége azok között osztja szét egyenlő arányban, akik pályázatukat a kongresszust követő 4 héten belül az MNT vezetőségéhez eljuttatják. Évente csak egy alkalommal és maximum 60.000 Ft támogatás ítélt meg egyazon személynek.

Az utazási támogatás évi keretét az MNT költségvetése tartalmazza. Csak a költségvetésben meghatározott nemzetközi konferenciákon való részvétel támogatása lehetséges.

2004-ben az ERA-EDTA az ASN és az ESPN kongresszusainak előadóit támogatja az MNT.

Dr. Balla József
Tudományos Bizottság elnöke

A Magyar Nephrologiai Társaság
Által Meghirdetett

KUTATÁSFEJLESZTÉSI PÁLYÁZAT

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

A kutatásfejlesztési pályázat benyújtásának és odaítélésének feltételei és szempontjai:

1. Támogatásban azok részesülhetnek, akik legalább három éve tagjai az MNT-nek, és elméleti vagy a

klinikai kutatások terén nemzetközi szintű tudományos munkát végeznek.

2. A kutatásfejlesztési támogatásban olyan pályázók részesülhetnek, akik magas szintű laboratóriumi háttérrel rendelkeznek, melynek fejlesztése tudományos pályázatok által finanszírozott kutatások megvalósításához elengedhetetlen.

3. A „Kutatásfejlesztési Pályázat” beküldési címe: **Dr. Varga Zsuzsa, Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága, 4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.** A pályázatok a Tudományos Bizottságtól a fenti postacímen, vagy e-mail címen beszerezhető pályázati úrlapon **2004. szeptember 10-ig** nyújthatók be. A pályázók a pályázat elbírálásának ered-

ményéről 2004. október 31-ig kapnak értesítést.

4. A pályázatban a következő szempontok részletezése szükséges:

a. A tervezett műszer-, illetve vegyszerbeszerzés részletezése, műszer beszerzése esetén az igényelt műszer nyolc hétnél nem régebbi ajánlatának csatolása.

b. A megvalósulandó korszerűsítés ismertetése.

c. A pályázó jelenlegi tudományos támogatásainak ismertetése (a támogatott program témavezetője, forrás, nyilvántartási szám, a támogatás összege, a támogatott téma címe).

d. A rendelkezésre álló laboratóriumi műszerezettség.

e. A pályázó öt legfontosabb publikációja és a scientometriai adatok

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

- közlése (eredeti közlemények kumulatív impakt faktora, valamennyi publikáció független idézettség)
- f. Mennyi összeggel tud a pályázó intézete hozzájárulni a műszer beszerzéséhez?
5. Műszerek vásárlásához résztámogatás is igényelhető az egyéb források igazolásával.

Dr. Balla József
Tudományos Bizottság elnöke
Dr. Varga Zsuzsa
Tudományos Bizottság titkára

A Magyar Nephrológiai Társaság két tudományos díjat hirdet meg, mely pályázat útján nyerhető el. A tudományos díj neve:

„AZ ÉV LEGKIEMELKEDŐBB NEPHROLÓGIAI KÖZLEMÉNYE DÍJ”

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

A tudományos közlemény közlésének időpontja:

2003. 01. 01. – 2003. 12. 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2004. szeptember 10.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a MNT vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsei és tudományos elismerésen túl 50 000 eFt.

A tudományos közlemények eredeti példányaikat az MNT Tudományos Bizottságának titkárához küldjék a pályázók.

Dr. Balla József
Tudományos Bizottság elnöke

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

A Magyar Nephrológiai Társaság pályázatot ír ki

„AZ ÉV LEGKIEMELKEDŐBB NEPHROLOGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYE DÍJ”-RA

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

A cikk közlésének időpontja: 2003. január 1 - 2003. december 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2004. szeptember 10.

A díj odaítéléséről az Oktatási Bizottság javaslata alapján a Magyar Nephrológiai Társaság vezetősége dönt. Az oklevelet és ezzel járó 50 ezer forintos díjat a Társaság soron következő nagygyűlésén fogjuk átadni.

A pályázók közleményük eredeti példányát az alábbi címre küldjék:

Dr. Kárpáti István
Oktatási Bizottság elnöke
Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, 4012. Debrecen Pf. 19.

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

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

Az Alapítvány ezennel ötödik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek

nephrológiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírást annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez. Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább. A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének, *dr. Rosivall Lászlónak* kell megküldeni 2004. szeptember 30-ig. (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A díj, illetve az azzal járó 100 eFt pénzjutalom átadására a Magyar Nephrológiai Társaság rendes évi Nagygyűlésén kerül sor.

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

Dr. Rosivall László
MVA elnöke

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 7. évfolyamának (2003) kumulatív tartalma

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (1): 1–74.

KLINIKAI MÓDSZERTANI AJÁNLÁSOK / CLINICAL GUIDELINES

ÁLLÁSFOGLALÁS. Hypertonia diabetes mellitusban

POSITION STATEMENT. Hypertension in diabetes

Összeállította: Jermendy György 3

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Impact of pregnancy on underlying renal disease

Chris Baylis 11

A hypertonia és az antihypertensív kezelés kapcsolata a daganatos megbetegedésekkel

The relationship of hypertension and antihypertensive treatment with cancer

Kiss István, Telekes András 21

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

Újabb ismeretek a podocytá-basalis membrán funkcionális egység működéséről

The podocyte and the glomerular basement membrane: mechanisms of proteinuria in nephrotic syndromes

Reusz György 32

Endotheldysfunctio kimutatása essentialis hypertóniában laser-Doppler-áramlásméréssel

Assessment of endothelial dysfunction in essential hypertension by laser Doppler flowmetry

Farkas Katalin, Kolossváry Endre, Járai Zoltán, Farsang Csaba. 39

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC RESEARCH

Amlodipin (Normodipine) antihypertensív és antianginás hatásának vizsgálata

Evaluation of the antihypertensive and antianginal effects of amlodipine (Normodipine)

Kovács Péter, Juhász Attila, Farsang Csaba, Préda István, DeChâtel Rudolf, Keltai Mátyás, Karányi Zsolt 44

Társasági hírek 55

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (2): 75–150.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

Management of patients with severe pre-eclampsia

Prof. Hein J. Odendaal 77

A hyperphosphataemia klinikai jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben

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

Marton Adrienn, Ambrus Csaba, Mucsi István 86

Alvászavarok előfordulása és jelentősége krónikus vesebetegekben

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

Novák Márta, Molnár Miklós Zsolt, Mucsi István 97

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC RESEARCH

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

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

Juhász Attila, Farsang Csaba, Préda István, De Châtel Rudolf, Keltai Mátyás, Karányi Zsolt, Kovács Péter 106

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

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

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

Lócsey Lajos, Borbás Béla, Szlanka Beatrix, Ménes István 118

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

- Cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről egy eset kapcsán
Diagnostic and treatment possibilities of cisplatin nephropathy in connection of a case report
 Révai Tamás, Máthé Csaba, Winkler Gábor, Bártfai Zoltán 123

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI / DSc THESIS

- Újabb adatok a vérnyomás szabályozásáról
New data on blood pressure regulation
 Losonczy György 126
- Kongresszusi beszámolók 131
- Társasági hírek 143

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (3-4):151–236.**ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES**

- The kidney as a cause and target of hypertension
The kidney as a cause and target of hypertension
 Marcin Adamczak, Peter Hamar, Eberhard Ritz 153
- Diureticus terápia. 1. Elmélet
The treatment with diuretics. 1. Theory
 Radó János. 162
- Oralis antidiabeticumok vérnyomáscsökkentő hatása
Antihypertensive effect of oral antidiabetic drugs
 Jermendy György 177

MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC RESEARCH

- Monoterápiás rilmenidin (Tenaxum) antihypertensiv 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 multicentric study
 Rónaszéki Aladár 184

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Szívfrekvencia-variabilitás gyermek- és fiatal felnőttkori veseelégtelenségben
Heart rate variability in children and young adults with end-stage renal failure
 Tory Kálmán, Bokor Éva, Horváth Erzsébet, Tusor Nóra, Kelen Kata, Sallay Péter, Berta Klára, Reusz György . . . 189

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

- A Gitelman-szindrómáról egy adoptált fiatalember esete kapcsán
A case of Gitelman-syndrome in an adopted, young man
 Révai Tamás, Máthé Csaba, Winkler Gábor, Bártfai Zoltán 194

ORVOSTÖRTÉNELEM / HISTORY OF MEDICINE

- A szervtranszplantáció korai úttörője, Ullmann Imre
An early pioneer of organ transplantation, Imre Ullmann
 Nagy Judit, Wittmann István, Wilfred Druml 200
- Szerkesztői levél 203
- Diagnosztikai protokollok 207
- Kongresszusi beszámolók 209
- Társasági hírek 229

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

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

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

FORMAI SZEMPONTOK

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

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy disccen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni.

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

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

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (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 rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt

esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámt. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

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

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós u. 25.

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

Dr. Alföldi Sándor
Simmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a