

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, Járay Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György, Nagy Judit,
Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János, Rosivall László,
Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

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 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709
Felelős kiadó: Gál Tibor

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

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):123–234.

ORVOSTÖRTÉNELEM / HISTORY OF MEDICINE

- Megemlékezés az ötvenéves aldosteronról 126
50th anniversary of aldosterone
Spät András

MÓDSZERTANI AJÁNLÁS / CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

- Útmutató a szövődménymentes húgyúti fertőzések vizsgálatára és kezelésére 129
Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége
Guidelines for the examination and treatment of women with uncomplicated urinary tract infection
Endorsed by the Hungarian Society of Nephrology
Mátyus János, Ladányi Ágnes, Lamboy Beáta, Szöllősy Gyula, Nagy Judit
- Ajánlás a vesekőbetegség belgyógyászati kivizsgálására és kezelésére 136
Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége
Guidelines for the medical management of kidney stone disease
Endorsed by the Hungarian Society of Nephrology
Tislér András, Mátyus János

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Hypertensív krízisállapotok és a perioperatív hypertonia aktualitásai 143
Actualities of hypertensive crises and perioperative hypertension
Gondos Tibor, Futó Judit
- Újabb adatok az IgA-nephropathia patogeneziséhez 157
New data to the pathogenesis of IgA nephropathy
Kovács Tibor, Vas Tibor, Késői István, Nagy Judit
- Daganatos gyermekek vesekárosodása. A kivizsgálás, a megelőzés és a kezelés lehetőségei 162
Acute and late nephrotoxicity in childhood cancer. Assessment, treatment and prevention
Bárdi Edit, Bobok Ildikó, Kiss Csongor

MULTICENTRIKUS KLINIKAI VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC CLINICAL STUDIES

- A szubkután és intravénás erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben (Magyarországi SCIV EPO vizsgálat) 171
Efficacy comparison of subcutaneous and intravenous erythropoietin therapy in hemodialysed patients (Hungarian SCIV EPO Study)
Kiss István, Kulcsár Imre, Akócsi Katalin, Borbás Béla, Fazakas László, Ferenczi Sándor, Görögh Sándor, Jánosi István, Nagy Lajos, Németh József, Sámik József, Tóth Eszter, Wágner Gyula, Zakar Gábor, Szegedi János
- A gyakori, illetve ritka dialízis alatt jelentkező hypotonia összefüggése a halálozással krónikus hemodializált betegek között 180
The effect of frequent- and occasional dialysis associated hypotension on survival of patients on chronic hemodialysis
Tislér András, Akócsi Katalin, Borbás Béla, Fazakas László, Ferenczi Sándor, Görögh Sándor, Kulcsár Imre, Nagy Lajos, Sámik József, Szegedi János, Tóth Eszter, Wágner Gyula, Kiss István

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Az idős donorokból történt veseátültetés javuló eredményei Budapesten 186
Improving results of renal transplantation from elderly donors: the Budapest experience
 Végső Gyula, Máthé Zoltán, Péter Antal, Perner Ferenc, Járay Jenő
- Az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése normoalbuminuriás, 2-es típusú diabeteses betegekben 193
The relationship between autonomic neuropathy and 24-hour blood pressure profile in normoalbuminuric patients with Type 2 diabetes mellitus
 Keresztes Katalin, Tislér András, Istenes Ildikó, Sipos Éva, Vargha Péter, Kempler Péter

EGYETEMI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI / PHD THESIS

- A nemenzimatis glikáció és az előrehaladott glikációs végtermékek szerepe a vesebetegségek progressziójában, különös tekintettel a diabeteses nephropathiára 200
The Role of Non-Enzymatic Glycation and Advanced Glycation EndProducts in the Progression of Renal Disease with Special Regard to Diabetic Nephropathy
 Wagner Zoltán

FŐTITKÁRI BESZÁMOLÓ

- Főtitkári beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság elmúlt évi tevékenységéről 208
 (2003. november-2004. november)
 Kárpáti István

KONGRESSZUSI HÍREK, BESZÁMOLÓK

- Beszámoló a XIII. Nemzetközi Gyermeeknephrologiai Kongresszusról 217
Adelaide, 2004. augusztus 29-szeptember 2.
 Reusz György, Szabó Attila
- Beszámoló a Magyar Elhízástudományi Társaság V. kongresszusáról 219
Budapest, 2004. szeptember 10-11.
 Barna István
- Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság XXI. Nagygyűléséről 220
Eger, Hotel Eger Park, 2004. november 4-6.
 Ladányi Erzsébet, Reusz György
- A Magyar Vese-Alapítvány 2004-es évi munkabeszámolója 224
 Rosivall László

KONGRESSZUSI MEGHÍVÓK 228

Megemlékezés az ötvenéves aldoszteronról

50th anniversary of aldosterone

Spät András

Semmelweis Egyetem ÁOK Élettani Intézet és MTA – SE Celluláris és Molekuláris Élettani Kutatócsoport, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):126–128.

ÖSSZEFOGLALÁS Az orvostudomány Simpson, Tait és Reichstein 1953-as közleményét tekinti az aldoszteron felfedezésének. Az élettani és klinikai szempontból egyaránt kiemelkedő fontosságú esemény ötvenedik évfordulóján, 2003. tavaszán a világ vezető aldoszteron kutatói Londonban, a Royal Society patinás palotájában tartottak ünnepi szimpóziumot. [A szimpóziumon elhangzott előadások a Molecular and Cellular Endocrinology 217. kötet 1-2. füzetében (2004) olvashatók.] Néhány hónappal ezután került sor Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya és a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság közös szervezésében a hazai megemlékezésre, „Ötvenéves az aldoszteron: elméleti és klinikai kérdések 2003-ban” címmel. A rövid történelmi bevezetést e sorok írója tartotta, s az alábbiakban a jelen nem volt, de érdeklődő olvasók számára idézi fel a hormon történetét.

Levelezési cím:

Dr. Spät András
Semmelweis Egyetem ÁOK Élettani Intézet
1444 Budapest, Pf. 259

Kulcsszavak: aldoszteron, aldoszteron története

SUMMARY The discovery of aldosterone is dated to the report of Simpson, Tait and Reichstein, published in 1953. In April 2003 in London, in the hallowed hall of The Royal Society, the aldosterone community commemorated this event of outstanding physiological and clinical significance with a festive symposium. (The lectures presented at the symposium have been published in issue 1-2, vol. 217, of Molecular and Cellular Endocrinology (2004)). A few months later a symposium entitled „Aldosterone is 50 years old: theoretical and clinical questions in 2003” was organized in Budapest by the Medical Section of the Hungarian Academy of Sciences and the Hungarian Endocrinological Society. A historical introduction, presented at the Budapest symposium by the author of the present article, will be summarized here for the readers, absent from the symposium but interested in history of medicine.

Key words: aldosterone, history of aldosterone

A mellékvese története *Eustach*hal kezdődik, akinek 1563-ban kiadott atlasza „glandulae Renibus incumentes” jelzéssel tünteti fel a szervet. Három évszázaddal később, 1855-ben írta le *Addison* a mellékvesekéreg-elégtelenség kórképét. A mellékvesekéreg-hormonok izolálása és azonosítása még nyolc évtizedet váratott magára. Az 1930-as években került sor a svájci

Wintersteiner és *Reichstein*, valamint az amerikai *Kendall* munkássága nyomán a kortizon, a dezoxikortikoszteron (DOC) és a kortizol kristályosítására és szerkezetének megállapítására. Jóllehet a DOC kifejezetten mineralokortikoid hatású, a kéregkivonatok csak nyomokban tartalmazták, a mellékvesekéreg sóvisszatartó hatására tehát a kémiai magyarázat hiányzott.

A kéregkivonatok kristályosítása után visszamaradó anyalúg (az ún. amorf frakció) jelentős nátrium-retineáló hatással rendelkezett, a II. világháborút követően ezért a kutatók intenzíven folytatták az amorf frakció mineralokortikoid-aktivitásának azonosítását. E kutatásoknak különös inspirációt jelentett az akkor induló kortikoszteroid terápia bámulatos hatása, valamint a Selye-féle szorongás elmélet széleskörű elfogadása. A siker azonban elmaradt: a kortizol felfedezéséért később Nobel-díjjal jutalmazott Reichstein acetilálás után adszorpciós kromatográfiával választotta szét a szteroidokat, és az így tisztított vegyületek vizsgálatára mineralokortikoid biológiai próbát alkalmazott. Amit viszont akkor még nem tudott: az acetilált aldosteron biológiailag inaktív. A verseny másik kiemelkedő képviselője, Kendall a hormonokat szabad formájukban szeparálta, s a hatásvizsgálathoz glükokortikoid biológiai próbát használt. Ellentétben a glükokortikoidokkal, melyek csekély mineralokortikoid aktivitással is rendelkeznek, az aldosteron glükokortikoid hatása gyakorlatilag nulla, tehát ő sem tudta a szeparált szteroidok között a mineralokortikoid hormont kimutatni.

A mineralokortikoid hormon kimutatásának kudarcra vezetett annak kimondásához, hogy a só-vízháztartást és az intermedier anyagcserét ugyanazon egy hormon, a kortizol szabályozza. Ezen unitárius elképzelést támasztották alá a kortizon terápia Conn által leírt mineralokortikoid mellékhatásai, de emellett szólt Verzár Frigyes megfigyelése is a DOC glükokortikoid hatásáról. Voltak azonban kutatók, döntően Angliában, akik rendületlenül hittek tovább egy, a kortizoltól független mineralokortikoid hormon léteben. Hitüket erősítette Helen Deane megfigyelése (1948), mely szerint nátriummegvonás vagy káliumterhelés hatására a patkány mellékvesekéregnek csupán legkülső zonája (a z. glomerulosa) hypertrophizál. (Szorongás hatására bekövetkező morfológiai változás az ez alatt elhelyezkedő z. fasciculatára korlátozódik.) A további kísérletezéshez két jelentős előrelépés történt 1952-ben. Az egyik az



1. ábra. Az aldosteron felfedezői, balról jobbra: T. Reichstein, S.A. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher és J. v. Euw. (A Journal of Steroid Biochemistry 3. kötet 2. füzetéből reprodukálva)

volt, hogy Sylvia Simpson és James F. Tait érzékeny és specifikus mineralokortikoid biológiai próbát dolgozott ki. Ennek lényege az volt, hogy a kéregkivonatok hatását mellékveseirtott patkányban, izotóptechnika felhasználásával titrálták, méghozzá a vizelet Na^+ - és K^+ -ürítésének egyidejű vizsgálatával (a $^{24}\text{Na}/^{42}\text{K}$ arány mérésével). E próba alkalmazásával azt találták, hogy a Zaffaroni-féle, fordított fázisú papírkromatográfiás rendszerben a mineralokortikoid-aktivitás a kortizonnal együtt fut, tehát még nem sikerült a mineralo- és glükokortikoid hatás szétválasztása. Viszont úgyszintén 1952-ben írta le Ian Bush a róla elnevezett papírkromatográfiás rendszert, amely a Zaffaroni-rendszerénél egyszerűbb volt és kitűnő szeparációt tett lehetővé. A két szigetországbeli munkacsoport ezután összefogott és a Bush-rendszerrel tisztított szteroid frakciókat a vizelet $^{24}\text{Na}/^{42}\text{K}$ arány változásai alapján titrálta. E kollaboráció eredményeképp közölte Simpson, Tait és Bush még ugyanazon évben, hogy a perfundált emlős mellékvese sóretine-

rült a mineralo- és glükokortikoid hatás szétválasztása. Viszont úgyszintén 1952-ben írta le Ian Bush a róla elnevezett papírkromatográfiás rendszert, amely a Zaffaroni-rendszerénél egyszerűbb volt és kitűnő szeparációt tett lehetővé. A két szigetországbeli munkacsoport ezután összefogott és a Bush-rendszerrel tisztított szteroid frakciókat a vizelet $^{24}\text{Na}/^{42}\text{K}$ arány változásai alapján titrálta. E kollaboráció eredményeképp közölte Simpson, Tait és Bush még ugyanazon évben, hogy a perfundált emlős mellékvese sóretine-



2. ábra. Sylvia A.S. Tait és James F. Tait Budapesten, 1980-ban (A szerző felvétele)

áló hormont választ el. Ezzel összhangban, szintén 1952-ben közölte az amerikai *Luetscher*, hogy az emberi vizeletben só retineáló kortikoszteroid ürül. (E közlemény alapján az Egyesült Államokban sokan *Luetscher*t tekintették az aldosteron felfedezőjének.)

Az események felgyorsultak, a felfedezéshez az előismeretek adottak voltak. Angol – svájci együttműködés került sor, amelynek során *Simpson* biológiai, *Tait* fizikai és a *Reichstein* vezette svájci munkacsoport kémiai tudása összegeződött. A kollaboráció eredményes volt, s 500 kg szarvasmarha-mellékveséből sikerült 21 mg tiszta hormont kristályosítani és előzetesen jellemezni. Az akkor még elektrokortinnak nevezett hormon felfedezéséről *Simpson*, *Tait*, *Wettstein*, *Neher*, *v. Euw* és *Reichstein* (1. ábra) az *Experientia* 1953. szeptemberi számában számolt be. (A pontos kémiai szerkezetet 1954-ben közzétették.)

A korai aldosteron kutatás nem korlátozódott Angliára és Svájcra. Egy

(!) hónappal a *Simpson*-közlemény megjelenése után, 1953. októberében a Mayo Clinic folyóiratában számolt be *Mattox*, *Mason* és *Albert* arról, hogy 1250 kg bovin mellékveséből izolálták a sóretineáló szteroidot, és az aldehidcsoporttól eltekintve, kémiai-fizikokémiai szempontból is helyesen jellemezték a hormont. Ez az egy hónap késés viszont elég volt arra, hogy a szerzők nevére ma már az aldosteronkutatók se emlékezzenek. Az időközben házasságra lépett *Simpson* és *Tait*, azóta *Tait és Tait* (2. ábra) további munkássága is irányt szabott az aldosteronkutatásnak, ők egészen 1999-ig közöltek e témakörben. (*Sylvia Tait* 2003. késő telén, néhány héttel az őket ünneplő londoni szimpózium előtt hunyt el.)

Az 1953-as felfedezést követően a kutatás az egész fejlett világban felgyorsult. *Franz Gross* 1958-ban posztulálta az angiotenzin–aldosteron rendszer létét. Ugyanezen évben, a később *Vecseire* magyarosított *Weisz Pál* és *Gláz Edit* szerzőségével már megje-

lent az első hazai aldosteron cikk. Hamarosan négy, az évek folyamán nemzetközi elismertséget szerzett magyar munkacsoport kutatta az aldosteron-elválasztás szabályozását és a hyperaldosteronizmusok különböző formáit.

Az aldosteronkutatás ma újra virágzik.

A glomerulózasejt működésének molekuláris szabályozása csak részben megoldott, a glomerulózasejt kalciumháztartásának és membránpotenciáljának szabályozását, valamint az angiotenzinreceptor működését hazai laboratóriumokban is vizsgálják.

Folyik az aldosteron új fehérjeszintézist nem igénylő (non-genomiális) hatásainak feltérképezése.

Teljesen új kutatási területet jelent az aldosteron szerepének vizsgálata például a gyulladásos folyamatokban és a szívfibrosisban. Reneszánszát éli a spironolaktonok terápiás felhasználása. Ezekről a témákról is szó volt a londoni és a budapesti szimpóziumokon.

IRODALOM

1. Gross F. Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? *Klinische Wochenschrift* 1958; 36: 693-706.
2. Luetscher J. A. Sodium retaining activity of the corticoid fraction of urine of oedematous patients. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* 1952; 4: 530-541.
3. Mattox V R, Mason H L, Albert A. Isolation of a sodium-retaining substance from beef adrenal extract. *Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1953; 28: 569-576.
4. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Euw, J v., Reichstein T. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia* 1953; 9: 333-335.
5. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Euw J v., Schindler O., Reichstein T. Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids. *Experientia* 1954; 10: 132-133.
6. Tait SA, Tait JF, Coghlan JP. The discovery, isolation and identification of aldosterone: reflections on emerging regulation and function. *Mol. Cell Endocrinol.* 2004; 217: 1-21.
7. Weisz P, Gláz E, Kádas T. Fizikai kémiai eljárás aldosteron kimutatására vizeletből. *Kísérletes Orvostudomány* 1958; 10: 659.
8. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 2364-2372.

Útmutató a szövődménymentes húgyúti fertőzések vizsgálatára és kezelésére

Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége

Guidelines for the examination and treatment of women with uncomplicated urinary tract infection

Endorsed by the Hungarian Society of Nephrology

Mátyus János¹, Ladányi Ágnes², Lamboy Beáta², Szöllősy Gyula², Nagy Judit³

¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belklinika, Debrecen,

²Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórháza, Belgyógyászat-Nephrologia, Budapest,

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvoskar, II. Belklinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):129–135.

BEVEZETÉS Jelen ajánlás a 18–65 év közötti nők szövődménymentes húgyúti fertőzésének kezelésére vonatkozik. Egy adott évet tekintve a felnőtt nők 11%-a számol be húgyúti infekcióról, és az élet folyamán több mint felükben jelentkezik legalább egyszer ilyen fertőzés. Az akut cystitis miatti orvoshoz fordulás közvetlen költségét évi 1,6 milliárd dollárra becsülik az USA-ban.

A húgyúti fertőzésekkel az elmúlt 10 évben számos hazai módszertani levél is foglalkozott, a Magyar Nephrologiai Társaságnak azonban ezzel kapcsolatos ajánlása nincs. Ezen túl az elmúlt években történt változások is indokolják egy kifejezetten gyakorlati jellegű, tényeken alapuló, költségkímélő útmutató kidolgozását. Ennek megalkotásában a korábban említetteken kívül az elmúlt 5 évben megjelent hazai és külföldi összefoglalókat és ajánlásokat is figyelembe vettük.

Jelen ajánlás célja, hogy a nők szövődménymentes infekcióiban

1. csökkentse a felesleges laboratóriumi, képalkotó vizsgálatok és szakrendelésekre való küldések gyakoriságát,
2. növelje a rövid időtartamú antibiotikum kezelések arányát, gátolja az antibiotikum-rezisztencia növekedését, és
3. segítse a betegek korszerű ellátását, elégedettségét.

Az ajánlás három algoritmust tartalmaz. Az első a diagnosztikus teendőkre, a második a szövődménymentes akut és recurráló cystitis kezelésére, a harmadik a szövődménymentes pyelonephritis kezelésére vonatkozik.

Kulcsszavak: húgyúti fertőzés, szövődménymentes, rövid kezelés, cystitis, pyelonephritis

INTRODUCTION This recommendation is for the treatment of urinary tract infection (UTI) in women aged 18-65 years. Eleven percent of all adult women report at least one episode of UTI in a given year, and more than half of them have at least one infection in their lifetime. The direct medical cost of acute cystitis in the US is estimated to be about 1.6 billion dollars a year.

Many Hungarian guidelines dealt with UTI in the previous decade, but the Hungarian Society of Nephrology has never made any recommendations on these topics. In addition, progress in this field also requires the setting up of really practical, cost-saving, and evidence-based guidelines. This recommendation, as stated below, also takes into

Levelezési cím:

Dr. Mátyus János
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belklinika,
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

RÖVID TARTALOM

Megbeszélés, ábramagyarázat

1. ábra: Javasolt diagnosztikus algoritmus szövődménymentes húgyúti infekcióban
2. ábra: Javasolt kezelés szövődménymentes cystitisekben
3. ábra: Javasolt kezelés szövődménymentes pyelonephritisben

Felhasznált irodalom

considerations Hungarian and international summaries and guidelines published in the last 5 years.

The purposes of these guidelines are:

1. to decrease the frequency of unnecessary laboratory and imaging examinations and ambulatory referrals,
2. to increase the use of short course antibiotic therapy and to prevent the spread of antibiotic resistance,
3. to provide up-to-date treatment and satisfaction to women with uncomplicated urinary tract infections.

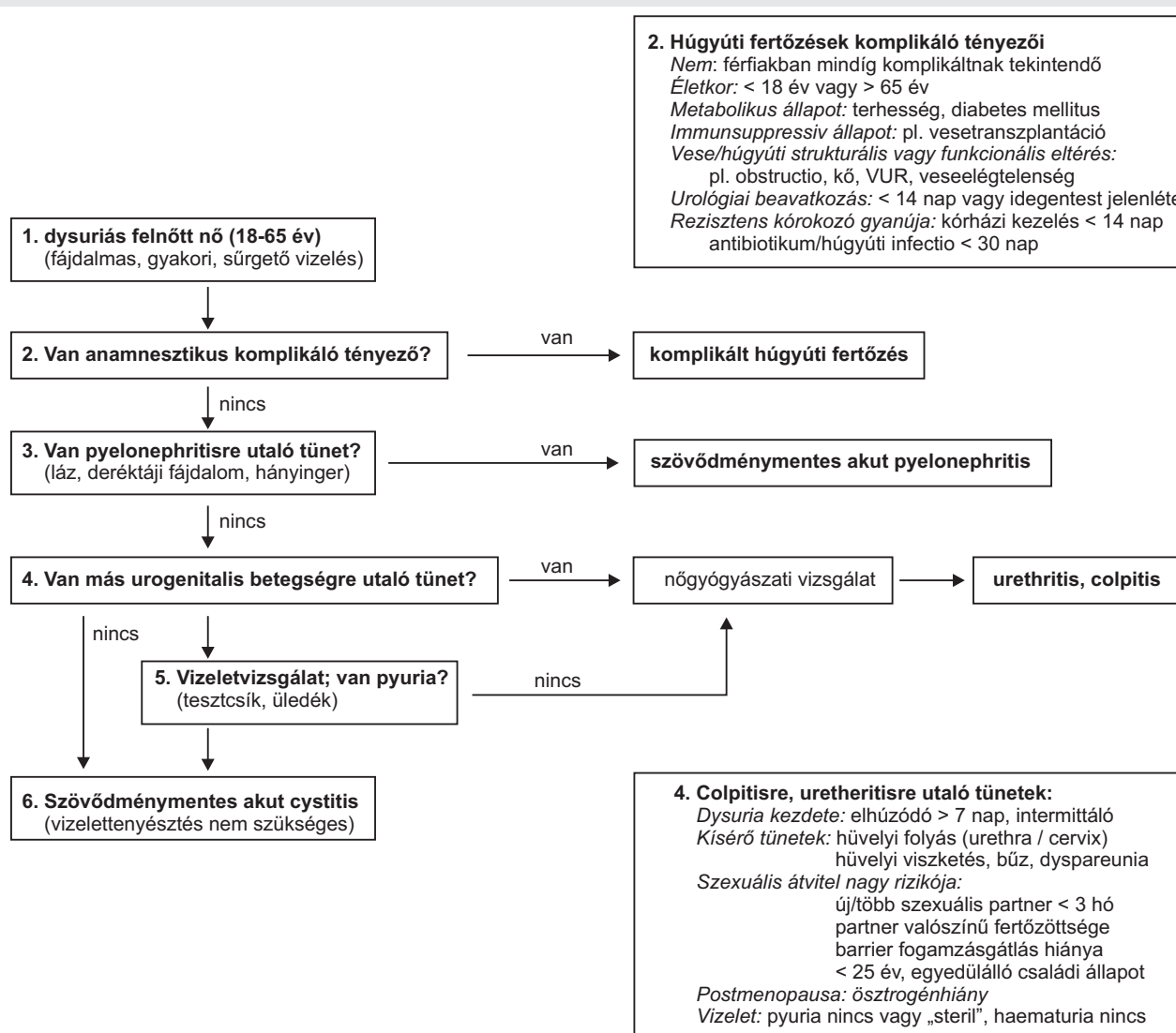
The guidelines consist of three algorithms, each of is for responsible for (1.) diagnostic tools, (2.) the treatment of uncomplicated acute and recurrent cystitis, and (3.) the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis.

Key words: urinary tract infection, uncomplicated, short course therapy, cystitis, pyelonephritis

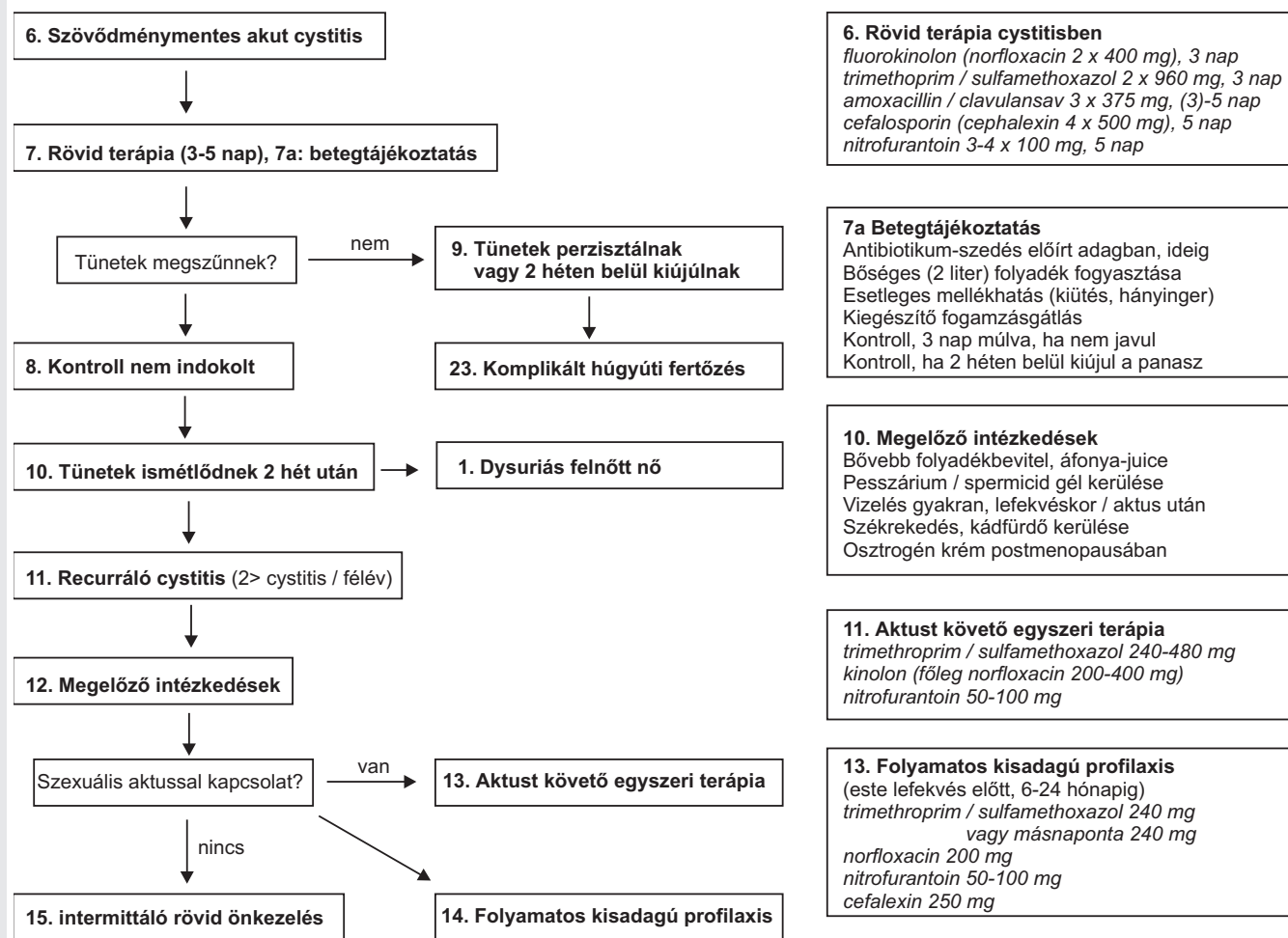
MEGBESZÉLÉS, ÁBRAMAGYARÁZAT

1. DYSURIÁS FELNŐTT NŐ (18–65 ÉV)

A női szövődménymentes húgyúti fertőzések jellegzetes tünete a fájdalom, gyakori, sürgető vizelés, illetve vizelési inger, melyet hólyagtáji fájdalom, időnként makroszkópos haematúria kísérhet. Ezek együttes, illetve bármelyikének önálló jelentkezése felnőtt, nem időse nőkben ezen ajánlás alkalmazását indokolja. („C” szintű ajánlás)



1. ábra. Javasolt diagnosztikus algoritmus szövődménymentes húgyúti infekcióban



2. ábra. Javasolt kezelés szövődménymentes cystitisekben

2. VAN KOMPLIKÁLÓ TÉNYEZŐ AZ ANAMNÉZISBEN?

Húgyúti fertőzésre utaló tünet esetén az első és legfontosabb lépés a szövődménymentes és az ún. komplikált infekciók elkülönítése, mely a pontos anamnéziselevételén alapszik. Komplikáló tényezőt jelent a férfi nem, gyermek- és idős- (18 év alatti, illetve 65 év feletti) kor, terhesség, diabetes mellitus, immunsupprimált állapot, húgyutak, illetve vesék strukturális vagy funkcionális rendellenessége, 2 héten belüli urológiai eszközös beavatkozás, illetve idegentest jelenléte, vagy 1 hónapon belüli húgyúti fertőzés, antibiotikum-szedés, kórházi kezelés. („C” szintű ajánlás)

Fenti tényezők bármelyikének fennállása, illetve gyanúja esetén a fertőzést komplikáltnak kell tekinteni és az erre vo-

natkozó ajánlás követése javasolt. Ezen esetekben a rövid kezelés nem alkalmazható a rejtett veseérintettség illetve rezisztens baktérium nagy gyakorisága miatt.

3. VAN PYELONEPHRITISRE UTALÓ TÜNET?

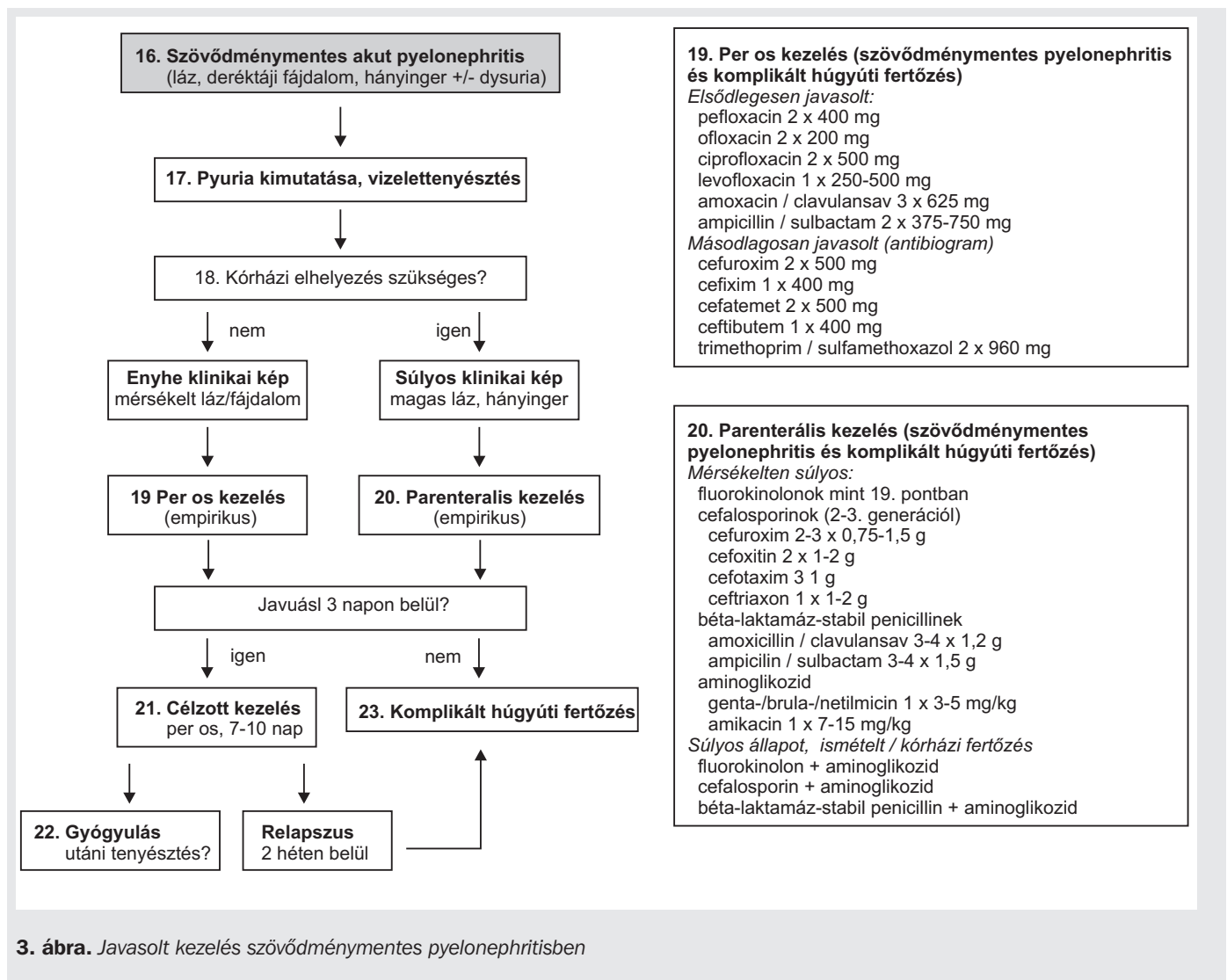
Ha a vizeleti panaszhoz láz (>37,5 °C), hidegrázás, deréktáji fájdalom vagy érzékenységi, hányinger-hányás társul, a veseérintettség valószínűsíthető. A pyelonephritis fiatal-középkorú nők esetében komplikáló tényező hiányában is felléphet. („C” szintű ajánlás)

4. VAN MÁS UROGENITALIS BETEGSÉGRE UTALÓ ADAT?

Amennyiben a dysuria mellett colpitisre, urethritisre utaló tünetek (hü-

velyi folyás, viszketés, bűz, fájdalmas közösülés stb.) is vannak, vagy a szexuális átvitel szempontjából a beteg rizikója nagy, nőgyógyászati vizsgálat szükséges, mert a cystitis valószínűsége csak körülbelül 20%. Postmenopausában az ösztrogénhiány miatti atrophias colpitis játszhat szerepet a panaszok kiváltásában. („C” szintű ajánlás)

Ezen kórképek gyakori kórokozója a szexuális úton terjedő *Chlamydia trachomatis*. A fertőzés sokszor tünetszegény, csak fájdalmas vizeletet okoz, amelynek jellege elhúzódó, intermittáló. *Chlamydia*-infekció szempontjából veszélyeztető tényezőként értékelendő a 25 év alatti életkor, egyedülálló családi állapot, új vagy több szexuális partner a megelőző három hónapban, ezek valószínű fertőzöttsége, barrier fogamzásgátlás mellőzése.



3. ábra. Javasolt kezelés szövődménymentes pyelonephritisben

5. VIZELETVIZSGÁLAT; VAN PYURIA?

A szövődménymentes cystitis igazolására elegendő a pyuria kimutatása, mely történhet a vizeletüledék vizsgálatával vagy tesztsíkkal. Hiányzó pyuria, haematuria, illetve az üledékben látott nagyszámú laphámsejt colpitist valószínűsít, ilyenkor is nőgyógyászati vizsgálat javasolt. („C” szintű ajánlás)

Bizonyos esetekben, amennyiben az ellátó orvos jól ismeri betegét, illetve a beteg anamnesztikus adatai egyértelműek és a laborvizsgálat nem kivitelezhető, az akut szövődménymentes cystitis diagnózisa a vizelet vizsgálata nélkül is felállítható, sőt a telefonon történő konzultáció is elfogadható. („B” szintű ajánlás)

Pyuriát jelent, ha a vizelet üledékében 400-szoros nagyításnál több, mint 5 fehérvérsejt van látóterenként (érzékenység 95%, specificitás 70%). Fehérvérsejtcylinderek jelenléte pyelonephritisre utal, ebben az esetben sem alkalmazható a rövid terápia. Napjainkban előtérbe került a tesztsíkok használata, melyek gyors szűrővizsgálatra alkalmasak. A leukocita-észteráz teszt a pyuriát, a nitrit-teszt a baktériumok szignifikáns jelenlétét detektálja jó érzékenységgel. Amennyiben mindkettő negatív, de a klinikai gyanú erős, a vizeletüledék vizsgálata nem hagyható el.

6. AKUT SZÖVŐDMÉNYMENTES CYSTITIS

Amennyiben a dysuriás nőbetegben komplikáló tényező, pyelonephritisre utaló tünet nem észlelhető, szükségtelen a vizelettenyésztés elvégzése, mert a kórokozó, illetve az antibiotikum-érzékenysége nagy valószínűséggel megjósolható, és az eredmény nem befolyásolja a kezelést. („C” szintű ajánlás)

A bacteriuria általában szignifikáns, de dysuria esetén 1000/ml csíraszám is kórokozónak tekintendő. A kórokozó leggyakrabban *E. coli* (75–90%), illetve *Staphylococcus saprophyticus* (5–15%), az utóbbi elsősorban fiatalokban fordul elő. Egyéb baktérium jelenléte komplikáló tényező lehetőségét veti fel.

7. RÖVID KEZELÉS (3–5 NAP)

Fiatal felnőtt nők szövődménymentes akut cystitisében rövid, 3–5 napos orális antibiotikus kezelés javasolt (**evidencia: A**). Elsőként választandó szerként a hatékonyságot, mellékhatásokat és költségeket mérlegelve leginkább a norfloxacin vagy trimethoprim/sulphamethoxazol 3 napos, valamint a cefalexiN, amoxicillin/klavulánsav, illetve nitrofurantoin 5 napos adása javasolt.

A betegtájékoztatásnak ki kell terjednie a gyógyszeresedésre, bő folyadékbevitelre, az antibiotikum-kezelés miatt szükséges kiegészítő fogamzásgátlásra, a kontrollvizsgálat szükségességére, ha a panaszai nem javulnak vagy kiújulnak.

A hosszabb időtartamú kezelés eredményei nem jobbak, viszont költsége-sebb, gyakoribb a mellékhatás jelentkezése. A rövidebb idejű (pl. egyadagú) kezelés hatékonysága kisebb a gyakori recidíva miatt.

A fluorokinolonokra az E. coli több mint 95%-a és egyéb kórokozók is érzékenyek napjainkban, azonban a kiterjedt alkalmazás következtében a rezisztencia gyors növekedése valószínű. A szövődménymentes cystitis kezelésében első szerként leginkább a norfloxacin 3 napos alkalmazása ajánlott. A többi fluorokinolon, a komplikált illetve vesét is érintő fertőzések esetére tartalékolandó. Az légúti kezelésekre használt új kinolonok nem alkalmasak húgyúti fertőzések kezelésére.

Az E. coli trimethoprim/sulphamethoxazol rezisztenciája a korábbi kiterjedt használat miatt jelentősen nőtt (regiótól függően 18–33%). A kezelés azonban a rezisztens törzssel történő fertőzések felében in vivo hatásos, ezért továbbra is ajánlható elsőként választandó szernek 3 napos időtartamban.

A béta-laktámok (amoxicillin, ampicillin) önmagukban a gyakori rezisztencia és kisebb terápiás hatás (gyors kiürülés, bél- és hüvelyflórából történő elégtelen baktériumeltávolítás) miatt nem javasoltak. A klavulánsavval, sulbactammal kombinált készítményeik (3)–5 napos kezelésben hatékonyak. Az I. és II. generációs cefalosporinok esetében egyértelműen csak az 5 napos kezelés ajánlható. A III. generációs orális cefalosporinokkal kevés a tapasztalat, de a Staphylococcusra általában nem hatnak, költségesek, így első szerként nem javasoltak.

Nitrofurantoin elsősorban az E. colira hat, olcsósága, valamint a terjedő fluorokinolon- és trimethoprim/sulphamethoxazol rezisztencia miatt előtérbe kerülhet 5 napos adása.

Az egyadagban alkalmazható, nálunk is forgalmazott fosfomicin por a Staphylococcusokra nem hat, a kinolonoknál kevésbé hatékony és a mellékhatása is gyakoribb.

Az egyadagban alkalmazható, nálunk is forgalmazott fosfomicin por a Staphylococcusokra nem hat, a kinolonoknál kevésbé hatékony és a mellékhatása is gyakoribb.

8. A TÜNETEK MEGSZÚNNEK

A szövődménymentes akut cystitis kezelését követően kontrollvizsgálat nem javasolt, mivel a tünetmentes bacteriuria kezelése sem ajánlott egyébként egészséges, nem terhes nőkben (**evidencia: „B”**).

9. A TÜNETEK PERZISZTÁLNAK VAGY 14 NAPON BELÜL KIÚJULNAK

Amennyiben a tünetek a rövid kezelés után perzisztálnak vagy a kezelést követően 2 héten belül visszatérnek relapsusról beszélünk, melyet ugyanazon kórokozó okoz. Ilyenkor rezisztens kórokozó vagy rejtett veseérintettség valószínű, ezért a szövődménymentes pyelonephritisnek (lásd 16. pont) megfelelően vizelettenyésztést kell végezni, és hosszabb időtartamú (10–14 napos) kezelés szükséges. (**„B” szintű ajánlás**)

Az akut cystitis kb. 25–30%-ában veseérintettség is van, arra utaló klinikai tünetek (láz, derékfájdalom, hányinger stb.) hiányában (szubklinikus pyelonephritis).

10. A TÜNETEK KIÚJULNAK 14 NAP UTÁN

Ha a panaszok 2 hét után ismétlődnek, akkor azt reinfekciónak kell tekinteni. Ilyenkor az 1. pontban leírtaknak megfelelően kell ismét eljárni. Az újabb fertőzés leggyakrabban az első utáni 3 hónapon belül jelentkezik. (**„C” szintű ajánlás**)

Egészséges nők visszatérő cystitise reinfekció következménye, amelyet a bélflórában megtelepedő, és onnan a periurethralis területet is kolonizáló újabb vagy gyakran ugyanazon baktériumfaj okoz.

11. RECURRÁLÓ CYSTITIS

Recurráló cystitisről beszélünk, ha egy félév alatt 2-nél többször jelentkeznek a panaszok. Amennyiben rizikótényező nincs, részletes urológiai, képalkotó vizsgálatok nem indokoltak. A vesefunkció és a vesék ultrahang vizsgálata, vizelettenyésztés elsősorban a beteg megnyugtatója miatt javasolt. (**„C” szintű ajánlás**)

Az egyébként egészséges fiatal nők cystitisében a szexuális érintkezés, korábbi húgyúti fertőzés, spermicid szerek és antibiotikumok alkalmazása, míg postmenopausában a vizelet-incontinentia, cystocele szerepel gyakori rizikótényezőként.

Az akut cystitis ismételt jelentkezése esetén sem befolyásolja károsan a vesefunkciót, nem jár egyéb következményekkel.

12. MEGELŐZŐ INTÉZKEDÉSEK

A recidívák megelőzése szempontjából fontos a korrigálható rizikótényezők megszüntetése, így a pesszárium és spermicid gél kerülése, valamint a bő folyadékfelvétel. Egyes adatok szerint napi 2–7 dl áfonya juice (vagy 300 mg kapszula) fogyasztása kedvező hatású, mert a proanthocyanidin tartalma miatt akadályozza az *E. coli* kapcsolódását az uroepithelhez (**„B” szintű ajánlás**). Ugyanakkor a vizeléssel kapcsolatos (rendszeres, teljes hólyagürítés, lefekvés előtti és szexuális kapcsolat utáni vizelet), valamint a székrekedés és a kádfürdő kerülése (helyette zuhanyozás), fokozott személyi higiénére vonatkozó tanácsok hatásosságát kontrollált vizsgálatokban eddig nem sikerül igazolni.

Postmenopausában intravaginalis ösztrogén adása javasolt, mely a hüvelyflóra helyreállításával csökkentheti a kolonizációt.

13. AKTUST KÖVETŐ TERÁPIA

Amennyiben egyértelmű kapcsolat van a szexuális érintkezés és a panaszok között, akkor az aktust közvetlenül követő egyszeri antibiotikum terápia alkalmazása javasolt. A fertőzés megelőzésére 240–480 mg trimethoprim/sulphamethoxazol, 200–400 mg norfloxacin, 50–100 mg nitrofurantoin alkalmazható. A kezelés hatá-

sossága megközelíti a folyamatos kisadagú profilaxis eredményét, de eddig ezt megerősítő vizsgálatok még nem történtek. („C” szintű ajánlás)

14. FOLYAMATOS KISADAGÚ PROFILAXIS

Ha a panaszok nincsenek összefüggésben a szexuális aktivitással, folyamatos kisadagú antibiotikum-profilaxis javasolt, mely 90%-ban hatékony, a betegévenkénti 2–3 esetről 0,1–0,2 epizódra csökkenti a fertőzések számát. (*evidencia: „A”*). Naponta egyszeri 240 mg trimethoprim/sulphamethoxazol, 200 mg norfloxacin, 50–100 mg nitrofurantoin vagy 250 mg cefalexin bevételére javasolt lefekvés előtt, fél majd hatás esetén egy-két évig folyamatosan. A trimethoprim/sulphamethoxazol esetében a másnaponta 240 mg bevételre is elégséges lehet.

15. INTERMITTÁLÓ RÖVID ÖNKEZELÉS

A jól kooperáló, folyamatos gyógyszereszedést elutasító nőkben alternatív megoldás lehet az intermittáló rövid önkezelés (*evidencia: „A”*). A beteg a panaszok jelentkezésekor azonnal 3 napos kezelést alkalmaz a korábban felírt (lásd 7. pont) gyógyszerekkel. Az infekciók gyakorisága nem csökken, de a panaszok hamarabb szűnnek meg.

16. SZÖVŐDMÉNYMENTES AKUT PYELONEPHRITIS NŐKBN

Fiatal-középkorú nőkben komplikáló tényező nélkül is kialakulhat akut pyelonephritis. A vesék érintettségére láz, deréktáji fájdalom, costovertebralis érzékenység, hányinger, hányás utal. A vizeleti panasz hiányozhat! („C” szintű ajánlás)

A klinikai kép változó, az enyhe betegségtől a súlyos septicus formáig terjedhet. Kórokozó 90%-ban *E. coli*, mely általában virulensebb, mint cystitisben, a többi fertőzést egyéb baktériumok (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* fajok) okozzák. A rizikótényezők hasonlóak, egyesekben örökletes tényező is felmerül.

17. PYURIA KIMUTATÁSA, VIZELETNYÉSZTÉS

A kórképben a pyuria mindig kimutatható (lásd 5. pont), de a pyelonephritiszre jellemző fehérvérsejt-cylindek gyakran hiányoznak. Mindig kötelező vizelet tenyésztés végzése, a bakteriuria általában meghaladja a 10^4 /ml csíraszámot. („C” szintű ajánlás)

A súlyos formákban haemocultura, CRP, fehérvérsejt, vesék ultrahang-vizsgálata is szükséges. Amennyiben kismérendő gyulladásal összetéveszthető a kép (hüvelyi folyás jelenléte, nincs oldalisági különbség a vesék érzékenységében), nőgyógyászati vizsgálat is szükséges.

18. KÓRHÁZI ELHELYEZÉS SZÜKSÉGES?

Kórházi felvétel és kezelés szükséges súlyos általános állapot (magas láz, kifejezett fájdalom), a megfelelő folyadékfelvétel és gyógyszeresedés nehezítettsége, a diagnózis bizonytalansága, valamint a beteg rossz szociális helyzete, bizonytalan együttműködése esetén. („C” szintű ajánlás)

19. PER OS EMPIRIKUS KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYMENTES PYELONEPHRITISBEN, ILLETVE KOMPLIKÁLT HÚGYÚTI FERTŐZÉSBEN

Enyhe klinikai kép esetén ambuláns kezelés javasolt per os antibiotikumokkal. A kezelést a tenyésztés levételét követően kell elkezdni. Elsősorban fluorokinolonok (pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin) javasoltak, a norfloxacin kivételével, a cystitisben alkalmazottnál nagyobb adagban. Ha ellenjavalltak, akkor béta-laktámáz-stabil penicillinek vagy III. generációs cefalosporinok ajánlottak az empirikus kezelés elkezdésére. („A” szintű ajánlás)

A norfloxacin, nitrofurantoin és az I. generációs cefalosporinok nem alkalmazhatók pyelonephritisben, mert nem érnek el megfelelő szöveti koncentrációt. A trimethoprim/sulphamethoxazol és amoxicillin/ampicillin csak az antibiogram ismeretében javasolt.

20. PARENTERALIS ANTIBIOTIKUS KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYMENTES PYELONEPHRITISBEN, ILLETVE KOMPLIKÁLT HÚGYÚTI FERTŐZÉSBEN

A kórházi ellátást igénylő betegek kezelését általában parenteralis antibiotikumokkal javasolt kezdeni a tenyésztés levételét követően. A fluorokinolonokat is alkalmazhatjuk parenteralisan, de ha a beteg a gyógyszert be tudja venni, az orális kezelés ugyanolyan hatásos és jelentősen olcsóbb. Ezenkívül II-III. generációs cefalosporinok, béta-laktámáz-stabil penicillinek vagy aminoglikozidok adása javasolt. Ez utóbbiak a legsúlyosabb esetekben kombinálhatók a másik három csoport gyógyszereivel. Az aminoglikozidok rövid távon, napi egyszeri adagolás mellett kevésbé toxikusak, jó szöveti koncentrációt biztosítanak, gazdaságosak. („A” szintű ajánlás)

21. CÉLZOTT PER OS KEZELÉS

Ha a beteg állapota javul, a 2-3. naptól át lehet térni orális antibiotikumra a közben elkészülő antibiogram alapján. A kezelés teljes időtartama általában 10–14 nap, de kinolon adásakor, ha a beteg gyorsan javul, 7–10 nap is elégséges. („B” szintű ajánlás)

Ennél hosszabb, pl. a korábban alkalmazott 6 hetes kezelés szükségtelen szövődmenymentes pyelonephritisben, csak a mellékhatások gyakoriságát növeli.

22. KONTROLLTENÉSZTÉS GYÓGYULÁS UTÁN

Kezelést követő rutinszerű vizelet tenyésztés szövődmenymentes fertőzésekben az újabb vizsgálatokban nem bizonyult költség-hatékonynak, ezért csak ismételt infekciók esetén javasolt a kezelést követő 2. héten. („C” szintű ajánlás)

23. KOMPLIKÁLT HÚGYÚTI FERTŐZÉS

Ha a megkezdett kezelés mellett 3 napon belül nincs javulás, akkor rezisztens kórokozó, hajlamosító tényező

zõ, szövõdmény jelenlétére kell gondolni, ezért a komplikált húgyúti fertõzéshez hasonlóan (ajánlást lásd késõbb) az antibiogram értékelése, en-

nek alapján a kezelés módosítása, valamint urológiai, képalkotó vizsgálatok szükségesek. Ugyanez a teendõ relapsusban is, vagyis ha a terápia befejezé-

se után a panaszok 2 héten belül kiújulnak. („C” szintû ajánlás)

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. A Fertõzõ- és Trópusi Betegségek Szakmai Kollégiuma és a Belgyógyászati Szakmai Kollégium közös módszertani levele: A felnõttkori húgyúti infekciók antibiotikum-kezelése. Magyar Belorvosi Archívum, 1993; 46:239-241.
2. Barry HC, Hickner J, Ebell MH et al: A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. J Fam Pract 2001; 50:589-594.
3. Fihn SD: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003; 349:259-266.
4. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H et al: Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 2000; 10:509-515.
5. Hooton TM.: Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agent 2001; 17:259-168.
6. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M et al: Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ 2001; 322:1571-1573.
7. Magyar T. Húgyúti infekciók terápiája az alapellátásban, a fluorokinolonok prioritása. Háziorvos továbbképzõ szemle 1999; 4:53-55.
8. Mátyus J. Húgyúti infekciók. Klinikai Nephrológia (Szerk. Kakuk Gy.) Medicina, Budapest 2004. 444-460.
9. Montana State University: Cystitis/ Uinary Tract Infection, Eidence Based Medicine for Student Health Services (2001. www.montana.edu/wwwwebm/cystitis-UTI.htm)
10. Népjóléti Minisztérium diagnosztikus és terápiás ajánlása: Baktériális, aspecifikus húgyúti infekciók kórisméje és kezelése. Népjóléti Közöny 1997; 47:2803-2811.
11. Raz R: Hormone replacement therapy or profilaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. J Infect Dis 2001; 18(S1):S74-S76.
12. Rókusz L, Arányi Zs, Bécsi A, Gorka A. Tények és adatok. Húgyúti infekciók. Melania Kft. Budapest 1998.
13. Saint S, Scholes D, Fihn SD et al: The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. Am J Med 1999; 106:636-641.
14. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. Vital and health statistics. Series 13. No.143. Atlanta: NSHS, Nov. 1999.
15. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329:1328-34.
16. Szerkesztõség irányelv: Nõi alsó húgyúti infekciók diagnózisa és kezelése. Útmutató 2002. december, 8. szám, 223-228. Medition Kiadó Budapest
17. UMHS Urinary Tract Infection Guideline, 1999, University of Michigan Health System (www.antibiotic-consult-pda.com/uticr2003section1.htm)
18. Urinary Tract Infection: Risk Stratification, Clinical Evaluation and Evidence Based Antibiotic Therapy, Year 2003 Update, Primary Care Consensus Reports, Cochrane Review, Cochrane Library, 2003
19. Urológiai Szakmai Kollégium, Országos Urológiai Intézet: Húgyúti bakteriális infekciók: diagnosztikus és terápiás irányelv (szerk.: Tenke P. és mtsai). Magyar Urológiai 2002; 14(3):240-293.
20. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999; 29:745-58.

Ajánlás a vesekőbetegség belgyógyászati kivizsgálására és kezelésére

Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége

Guidelines for the medical management of kidney stone disease

Endorsed by the Hungarian Society of Nephrology

Tislér András¹, Mátyus János²

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belklinika, Budapest,

²Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belklinika, Debrecen

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):136–142.

BEVEZETÉS A vesekő- (VK) betegség jelentőségét nagy gyakorisága, diagnosztikus nehézsége, valamint a súlyos szövődmények lehetősége (obstructio, infekció, veseelégtelenség) adja. Bár az urológiai módszerek (extracorporalis lökéshullám-kezelés, percutan nephrolitotomia, uroendoscopia) látványos fejlődése az elmúlt évtizedben hatékonyabbá és veszélytelenebbé tette a VK-k eltávolítását, az újabb kőképződés metabolikus rizikófaktorait ezek a módszerek nem befolyásolják. Ez az a terület, ahol a belgyógyászati-nephrologiai vizsgálatoknak szerepe van a VK-betegség metabolikus okainak tisztázásával és lehetőség szerinti célzott profilaktikus terápiájával. A jelen áttekintés és ajánlás elsősorban belgyógyászatok, nephrologusok és urologusok számára kíván segítséget nyújtani a fenti cél elérésében. Forrásként az elmúlt évek hazai és nemzetközi összefoglaló tanulmányai, valamint a European Association of Urology 2001-ben publikált ajánlásai szolgáltak, egyes kiemelt randomizált klinikai vizsgálatok eredményei mellett. A VK-k belgyógyászati kezelésével kapcsolatban csak nagyon kevés randomizált klinikai vizsgálatot végeztek, így az ajánlások jelentős része epidemiológiai megfigyelésen és véleményen alapul.

Kulcsszavak: vesekövek, hypercalciuria, rizikófaktorok, hypocitraturia, hyperuricosuria

INTRODUCTION Relevance of kidney stone (KS) diseases for the medical community is brought about by its high prevalence, by the difficulties of its diagnosis, and by the propensity for severe complications (obstruction, infection, renal failure). Although recent advances in the urological management of KS diseases made the immediate management of the disease more efficient with less adverse events, it did not influence the underlying metabolic risk factors for recurrent KS disease. Indeed, this is the area where the nephrological/medical management will contribute by unrevealing the metabolic causes and providing efficient preventive measures for stone recurrence. This review and guideline is intended to assist internists, nephrologists, and urologists to achieve the above goal. Sources for our guidelines to be cited were recent national and international reviews, the Guidelines of the the European Association of Urology, supplemented by the results of some of the most recent randomized clinical trials. It is to be acknowledged in the introduction, that only a few randomized clinical trials are substantial for our guidelines, therefore our recommendations heavily rely on observational data and expert opinion.

Key words: kidney stones, hypercalciuria, risk factors, hypocitraturia, hyperuricosuria

Levelezési cím:

Dr. Tislér András
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belklinika
1083 Budapest, VIII. Korányi Sándor u. 2/a.

RÖVID TARTALOM

1. A vesekőbetegség epidemiológiája
2. Metabolikus vizsgálatok vesekőbetegségben
 - 2.1. Infekcióval összefüggő kő
 - 2.2. Cisztinkő
 - 2.3. Húgsavkő
 - 2.4. Kalciumtartalmú köveség
3. A vesekőbetegség metabolikus rizikófaktorainak kezelése
 - 3.1. Folyadékbevitel
 - 3.2. Fehérjemegszorítás
 - 3.3. Sóbevitel megszorítása
 - 3.4. Kalciumszegény diéta
 - 3.5. C- és D-vitamin-bevitel
 - 3.6. Hypercalciuria
 - 3.7. Renalis tubularis acidosis
 - 3.8. Hypocitraturia
 - 3.9. Hyperoxaluria
 - 3.10. Hyperuricosuria
 - 3.11. Cystinuria
 - 3.12. Infekciós kövek

Függelék

Felhasznált irodalom

1. A VESEKÖBETEGSÉG EPIDEMIOLOGIÁJA

Vesekőbetegség az észak-amerikai és európai lakosság 5–10%-át (!) érinti, de a prevalencia tekintetében jelentős regionális különbségek lehetnek. Például Grönlandon alig fordul elő, az Egyesült Államok délkeleti részén pedig nagyon gyakori. A férfiak 15, a nők 6%-ának életében legalább egyszer előfordul VK-betegség. A VK-betegség éves incidenciája 1,5–2/1000 lakos, férfiak között a megjelenés gyakorisága mintegy kétszer nagyobb, mint nőkben. Az incidencia az 1950-es évekhez képest mintegy megkétszereződött.

A belgyógyászati prevenció szempontjából a vesekőbetegség epidemiológiájában az ismételt, visszatérő kövességnek van legnagyobb jelentősége. Öt éven belül a betegek mintegy 40%-ánál, 10 éven belül mintegy 60%-ánál, 20 éven belül pedig mintegy 75%-ánál ismételt jelentkezik vesekő. Az első kőürítéstől eltelt idő

1. táblázat

A vesekőbetegség kiújulásának rizikó-faktorai

Korai kezdet: <25 életév

Kalcium-foszfát kő (brushit)

Egy működő vese

Képződéssel összefüggő belgyógyászati kórképek

- hyperparathyreosis
- sarcoidosis
- hyperthyreosis
- renalis tubularis acidosis
- jejunalis bypass, Crohn-betegség, intestinalis resectio, malabsorptio

Kőképződést elősegítő gyógyszerek szedése

- C- és D-vitamin
- acetazolamid
- kiegészítő kalcium tabletták
- szulfonamid
- triamteren
- indanavir

növekedésével a betegség kiújulásának esélye csökken, ugyanakkor olyan betegeknél, akiknél ismételt kőürítés je-

3. táblázat

A vesekőképződés rizikófaktorai

Kalciumkövek

- Elégtelen folyadékbevitel
- Fehérjedús diéta
- Sódús diéta
- Kalciumszegény diéta
- C- vagy D-vitamin nagymennyiségű bevétele
- Hypercalciuria
 - Idiopathiás hypercalciuria
 - Absorptív
 - Renalis
 - Hyperparathyreosis vagy egyéb hypercalcaemia
 - Sarcoidosis
 - Granulomatosis
 - Hyperthyreosis
 - Renalis tubularis acidosis
 - Immobilizáció
 - Öröklött
 - Dent-kór
 - Hypocalcaemiás hypercalciuria
- Hypocitraturia
 - Primer
 - Acidosis, hypokalaemia
- Hyperoxaluria
 - Primer
 - Enterális
 - Fokozott diétás bevitel
- Hyperuricosuria

Húgsavkövek

- Hyperuricosuria
 - Diétás
 - Vesezületett anyagcserezavar, köszvény
 - Myeloproliferatív kórképek

Cisztinkövek

- Cystinuria

Infekciós kövek

- Infekció ureáz termelő baktériumal

2. táblázat

A vesekövek összetétel szerinti felosztása

	Gyakoriság (%)	Röntgen	Kristály a vizeletben
Kalciumtartalmú kövek		sugárfogó (a gerincnél denzebb)	
Kalcium-oxalát dihidrát (whedellite) monohidrát (whewellite)	30		a levélboríték” kerek vagy ovális, ritkán tűszerű
Kalcium-foszfát kalcium-monohidrát-foszfát (brushit) hidroxipatit kalcium-ortofoszfát (whitlockite) oktakalcium-foszfát	5		lemez, tű, prizma
Kevert kalcium-oxalát és foszfát	30		
Húgsavtartalmú kövek húgsav nátrium-urát ammónium-urát kevert kalcium- és húgsavkövek	5	sugáráteresztő	olajfalevél, hatszögletű, amorf (sedimentum lateritium)
Cisztintartalmú kövek	1–2	sugárfogó (a gerincnél kevésbé denz)	hatszögletű
Infekcióval összefüggő kövek magnézium-ammónium-foszfát (struvit) karbonát-apatit	25	sugárfogó (a gerincnél kevésbé denz)	„koporsófedél”

lentkezik, az egyes epizódok között eltelt idő kezelés hiányában csökken. Számos, a kőürítés recidívájára hajlamosító tényező ismert (1. táblázat), amelyek jelenléte széleskörű kivizsgálást és erélyesebb preventív terápiát tesz szükségessé.

A vesekövek összetétel szerinti felosztását a 2. táblázat, míg a kőképződés rizikófaktorait a 3. táblázat tartalmazza.

2. METABOLIKUS VIZSGÁLATOK VESEKÖBETEGSÉGBEN

Minden vesekőbetegségben szenvedőnél törekedni kell arra, hogy kőürítés esetén kőanalízis (röntgen-kristal-

lográfia vagy infravörös spektroszkópia) történjen, mert ennek eredménye a klasszifikáció alapja, és ez az, ami a további diagnosztikus és terápiás teendők meghatározza.

Kőanalízis hiányában a natív röntgenfelvétel, pyelographia, spirál-CT, illetve a vizeletben jelen levő kristályok vizsgálata segíthet a kőtípus megítélésében.

Javasolt vizsgálatok a köösszetétel szerint:

2.1 INFEKCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ KŐ

Szérumkreatinin, eseti vizelet-pH, vizelettenyésztés. Gondolni kell hátterben álló, a fertőzést elősegítő urológiai okra is.

2.2. CISZTINKŐ

Szérumkreatinin, eseti vizelet-pH, 24 órás vizeletcisztin-ürítés.

2.3. HÚGYSAVKŐ

Szérumkreatinin és húgysav, eseti vizelet-pH, 24 órás húgysavürítés. Ezek a vizsgálatok nemcsak a diagnózis felállításához, hanem a kezelés során a terápia következtében bekövetkező változások felmérésére is szükségesek.

2.4. KALCIUMTARTALMÚ KÖVESSÉG

Kalciumtartalmú kövesség esetén az első kőürítést követően akkor, (i) ha nincsenek reziduális fragmentumok, vagy (ii) specifikus rizikófaktorok (<25 éves életkor, brushitkő, anatómiai eltérés, gyakori családi halmozódás, ismert kőképződésre hajlamosító belgyógyászati betegség), a széleskörű kivizsgálás nem indokolt. Egyéb esetben a következő vizsgálatok végzése javasolt:

- Szérum kalcium, albumin (vagy direkt ionizált kalcium), kreatinin, kálium, húgysav, brushitkő esetén pH, hypercalcaemia esetén PTH.

- Eseti vizelet-pH, leukocyta.
- 24 órás vizeletgyűjtés a volumen, a Ca-, oxalát-, citrát-, urát-, magnézium-, foszfát-, urea-, nátrium- és káliumürítés meghatározására

A vizeletgyűjtéseket a szokásos diéta mellett, a kőürítést követően legalább 1–2 hónappal később javasolt elvégezni. A Ca-oxalát- és Ca-foszfát-ürítés meghatározásakor, a kicsapódás megelőzésére, a vizeletet sósavra kell gyűjteni. Mivel a sósav a húgysavmeghatározást befolyásolja, így ezt egy újabb gyűjtésből kell elvégezni.

A szérum- és vizeletvizsgálatok első célja a Ca-oxalát, illetve Ca-foszfát túltelítettséget jelző aktivitási szorzat meghatározása (*függelék*). Amennyiben a Ca-oxalátra vonatkozó aktivitási szorzat 1,5, illetve a Ca-foszfátra vonatkozó szorzat értéke 50 felett van, akkor az fokozott kőképződési hajlamot jelez. A specifikus eltérés (3. táblázat) felismerése segít az optimális terápia meghatározásában.

További metabolikus vizsgálatra lehet szükség ammónium-klorid-terhelési teszttel inkomplett renalis tubularis acidosis gyanúja esetén (*függelék*), illetve a hypercalciuria absorptív és renalis altípusainak elkülönítésére Ca-terhelési teszttel (*függelék*). Ez utóbbi vizsgálatnak a reprodukálható-

ságát az utóbbi időben ugyanakkor többen is megkérdőjelezték, így elvégzése nem tartozik a hypercalciuria rutin kivizsgálása közé. A napi protein-bevitel mértéke a 24 órás vizeletben ürített urea mennyisége alapján egyszerű képlettel számolható (lásd a *függelék*).

A különböző metabolitok 24 órás ürítésére vonatkozó optimális értékeket a 4. táblázat tartalmazza.

3. A VESEKŐBETEGSÉG METABOLIKUS RIZIKÓFAKTORAINAK KEZELÉSE

A vesekő-betegség preventív belgyógyászati kezelésében a javaslatok három szinten fogalmazhatók meg:

- folyadékbevitel,
- a kivizsgálás során talált metabolikus eltérésnek megfelelő specifikus diéta,
- gyógyszeres terápia.

A metabolikus vizsgálatok során talált eltérésnek megfelelő specifikus diétás javaslatok előnyét az általános táplálkozási tanácsokkal („szokásos egészséges táplálkozás”, „common sense diet”) szemben randomizált klinikai vizsgálatból származó eredmény bizonyítja: a vizsgálat 3 éves követése alatt a specifikus diétás kezelés a kőképződés rizikóját mintegy harmadára csökkentette a szokásos táplálkozási tanácsokat kapott csoporthoz képest. A gyógyszeres terápia, melynek hatékonyságát csak a diureticumok, alkalis citrát és allopurinol esetén támogatja randomizált klinikai vizsgálat eredménye, általában a folyadékbevitelre és specifikus diétára vonatkozó tanácsok sikertelensége esetén szükséges. Ugyanakkor infekciós kő, cystinuria, húgysav-, illetve brushitkő esetén a gyógyszeres kezelés bevezetése a folyadékbevitelre és diétára vonatkozó javaslatokkal együtt, a terápia elejétől indokolt.

A kivizsgálás során talált metabolikus eltéréseknek megfelelően a diétás és gyógyszeres kezelési javaslatok a következők:

4. táblázat

A különböző metabolitok 24 órás vizeletürítésére vonatkozó optimális értékei

Volumen	>2-2,5 liter
pH	>5,5 és <7,0 (eseti vizeletvizsgálat)
Kalcium	<0,1 mmol/kg, vagy <7,5 mmol férfiban és <6,3 mmol nőben
Oxalát	180–350 mikromol
Foszfát	<35,2 mmol
Citrát	2,4–5,1 mmol
Húgysav	1,5–4,4 mmol
Nátrium	<200 mmol
Kreatinin	7,1–15,9 mmol férfiban és 5,2–14,1 mmol nőben (a vizeletgyűjtés ellenőrzésére)

3.1. FOLYADÉKBEVITEL

A folyadékbevitel fokozása a vizeletben ürülő Ca-oxalát, illetve Ca-foszfát koncentrációjának csökkentésén keresztül csökkenti a vizelet túltelítettségét és a kőképződés veszélyét. Ehhez hozzájárul az is, hogy a kőképződés makromolekuláris inhibitorainak hatékonysága a hígulás ellenére is megmarad. A folyadékbevitel annyi legyen, amennyi legalább napi 2 l vizeletürítést eredményez: ennek eléréséhez legalább 2,5 l folyadékbevitel javasolható, melegben, megerőltető fizikai aktivitás során, lázas állapotban 3–3,5 liter. Randomizált klinikai vizsgálatban öt éves kezelés során ilyen terápia mellett az ismételt kőképződés 12% volt, míg a folyadékfogyasztásra vonatkozó tanácsadásban nem részesült csoportban az ismételt kőképződés 27%-ban fordult elő.

A folyadékbevitel mennyiségére vonatkozó ajánlásokkal szemben a felvett folyadék típusa tekintetében nincsenek intervenciós vizsgálati adatok (az előbbi vizsgálatban tiszta vizet használtak). A híg kávé, tea, bor és főleg a sör diétás felmérés szerint csökkentik a kőképződés esélyét. A víz mellett ugyanakkor leginkább a nagy citrát-tartalmú gyümölcslevek, citromlé és narancslé javasolhatók, amelyek a vizeletcitrát-ürítést is fokozzák. Érdekes módon a grapefruitlé bevitele ugyanakkor nem kedvező. Emellett kerülendő a nagy foszforsav-tartalmú italok (kólák), amelyek a savterhelés miatt fokozzák a Ca- és csökkentik a citrátürítést.

3.2. FEHÉRJEMEGSZORÍTÁS

A fehérjebevitel megszorítása csökkenti a vizelet Ca-, húgysav-, oxalát-ürítését és növeli citráttartalmát. Ennek ellenére az egyik három és fél évig tartó randomizált klinikai vizsgálatban a fehérjeszegény (56–64 g/nap), rostban gazdag diéta mellett a kőképződés relatív rizikója, meglepő módon, 5,6 (1,6–26,0) volt a kontrollcsoporthoz képest, bár ez utóbbiban a vizeletmennyiség meghaladta az intervenciós csoportban észlelt átlagot. Egy másik, a közelmúltban publikált vizsgálatban

ugyanakkor, az alacsony állati fehérje (52 g/nap) és sótartalmú (50 mmol NaCl/nap) diéta felére csökkentette a kőképződés veszélyét az öt éves követés során a Ca-szegény diéta fogyasztásához képest hypercalciuriás betegek között. A fehérje- és sószegény diéta hatását ez utóbbi vizsgálatban elsősorban az oxalátürítés változásával lehet magyarázni. A fehérje- és sómegszorítás mellett az oxalátürítés értéke csökkent, míg a Ca-szegény diétát fogyasztó kontrollbetegek között az ürítés nőtt. A fehérjebevitel rendszeres megszorítása (0,8 g/kg/nap) tehát indokolt (sószegény diétával kiegészítve) hypercalciuriás, visszatérő köves betegek között. Egyéb, pl. normocalciuriás betegek esetén a túlzott fehérjegazdag táplálkozás kerülendő, és napi 1 g/kg, főleg növényi eredetű fehérjebevitel részesítendő előnyben. A fehérjebevitel a vizeletben ürített urea alapján ellenőrizhető (*figgjelék*).

3.3. SÓBEVITEL MEGSZORÍTÁSA

Bár a sódús diéta növeli a Ca-ürítést, a tudatos, csak a sószegénységre koncentráló táplálkozás vesekőképződésre kifejtett hatásáról nem állnak rendelkezésre prospektív intervenciós vizsgálati adatok. Mindamelllett a fent említett vizsgálatban a nagyon szigorú NaCl-diéta (a fehérjebevitel megszorítása mellett) csökkentette a kőképződés esélyét a Ca-szegény diétához képest hypercalciuriás betegek között. Sajnos a hazai diéta mellett ilyen mértékű sómegszorítás elérhetősége kétséges. A nátriumbevitelt a napi vizelet nátriumürítés-mérésével lehet ellenőrizni.

3.4. KALCIUMSZEGÉNY DIÉTA

Kalciumszegény diéta VK-betegség esetén kerülendő, nemcsak a kőképződés esetleges növekedése miatt, hanem a negatív Ca-egyenleg és csont-ásványianyag-tartalom csökkenés elkerülése céljából is. A napi Ca-bevitel 800–1000 mg (20–25 mmol) legyen, de az étkezésektől független kiegészítő Ca-tabletták használata Ca-kövesség esetén nem javasolt.

3.5. C- ÉS D-VITAMIN-BEVITEL

Megfigyeléssel vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a C-vitamin bevitele 1 g/nap adag eléréséig nem ellenjavallt. D-vitamin-kezelés során a vizelet kalcium-ürítés folyamatos ellenőrzése javasolt, elkerülendő a túlzott hypercalciuriát.

3.6. HYPERCALCIURIA

A folyadék-, nátrium- és proteinbevitelre vonatkozó fenti javaslatok hatástalansága esetén a választandó terápia thiazid típusú diureticum, például hydrochlorothiazid 25–50 mg/nap adagban. Indapamid 2,5–5 mg/nap adagban szintén hypocalciuriát okoz. Ezen diureticumok Ca-ürítést csökkentő hatásának hátterében a Ca tubularis reabsorptiójának fokozódása áll: a distalis tubulusban a thiazid-szenzitív nátriumcsatorna-bénításán keresztül direkt módon, míg a proximális tubulusban indirekt módon, az extracellularis volumen csökkenés következtében fokozott nátriumreabsorptiót passzívan követve. A hypothiaziddal és indapamiddal végzett randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízisében a diureticumok placebohoz vagy kezelés nélküli kontrollcsoporthoz képest 21,3 (13,4–29,2)%-kal szökkentették a kőképződés rizikóját. A kezelés során jelentkező hypokalaemia és következményes hypocitraturia a hypocalciuriás hatást semlegesítheti. Ez káliumpótlással, elsősorban kálium-citrát (trikalii-citrici, FoNo) adásával előzhető meg, kiegészítve esetleg amilorid- (Amilorid Comp) kezeléssel. Az amilorid a káliumspóroló hatásán kívül a Ca-ürítést tovább csökkentheti a gyűjtőcsatornában történő reabsorptio fokozásával.

A thiazidkezelés sikertelensége, rossz tolerálhatósága (erectilis dysfunctio) vagy metabolikus mellékhatásai (diabetes, kösvény) esetén alkálizálás javasolt kálium-citrát vagy kálium-bikarbonát adásával, amely a Ca-reabsorptióját fokozhatja, bár ennek a hatásnak a mechanizmusa nem ismert. Ezen szerek bizonyított hosszú távú hatékonyságában ugyanakkor fel-

tételezhető, hogy nem a Ca-ürítés csökkenésének, hanem inkább a citrát-ürítés növekedésének van szerepe.

Bár a magnézium gátolja a Ca-foszfát kristályok növekedését, és csökkenti a Ca-oxalát-túltelítettséget, klinikai vizsgálatokban kalciumkövesség esetén az önmagában adott magnézium-oxid vagy magnézium-hidroxid nem befolyásolta a kőképződés esélyét. A negatív eredményeket feltehetően a magnézium-ürítéssel párhuzamosan növekvő Ca-ürítés magyarázza. Thiazidkezelés kiegészítéseként ugyanakkor a magnézium adása a hatékonyságot növeli, hiszen a hosszú távú thiazidterápia hypomagnesaemiával és hypomagnesuriával járhat. Visszatérő kalciumkövesség 3 éves követése során a betegek 87% kőmentes volt kálium-magnézium-citrát kezelés mellett, szemben a placebocsoportban észlelt 36% kőmentes rátával, így ez az a magnéziumsó, ami a prevencióban javasolt.

A hypercalciuria további, nem első vonalbeli terápiás lehetősége a neutrális ortofoszfát. Az ortofoszfát, feltehetően az 1-25-dihidroxi-D-vitamin képzésének gátlásán keresztül csökkenti a Ca intestinalis abszorpcióját és a csontresorptiót, így csökkenti a Ca-ürítést. Emellett a vizelet citrát- és pirofoszfát-ürítése nő, ami az inhibitor aktivitás növekedéséhez vezet. Mindezen előnyös metabolikus hatásai ellenére, randomizált klinikai vizsgálatban az ortofoszfát nem csökkentette a kőképződést a kontrollcsoporthoz képest nem szelektált kalciumköves betegek között.

A cellulóz-foszfát a kalcium intestinalis megkötésével ugyan csökkenti a hypercalciuriát absorptív hypercalciuria esetén, az oxalátürítés ugyanakkor növekszik. Gyakori mellékhatásai (hasmenés) miatt és randomizált klinikai vizsgálati eredmények hiányában alkalmazása jelenleg nem javasolt.

Az a megfigyelés, hogy a grönlandi inuitok között – illetve olyan populációkban, ahol a halolaj diétás bevitel nagy – alig fordul elő VK-betegség, vezetett az eicosapentaenol-sav tartalmú halolaj terápiás alkalmazásához. Hypocalciuriás mechanizmusa nem tisztázott, talán a tubulussejt membránjára van direkt hatása. Klinikai in-

tervenció vizsgálatok hiányában nem tartozik VK-betegség terápiájának élvonalába.

3.7. RENALIS TUBULARIS ACIDOSIS

Az alkalizáló sók, főleg a kálium-citrát, alkalmasak az acidosis korrekciójára renalis tubularis acidosisban, ami thiazid kezeléssel egészíthető ki a hypercalciuria csökkentésére.

3.8. HYPOCITRATURIA

A hypocitraturia kezelésére kálium-citrát javasolt, ami a citrátürítés fokozása mellett az esetleg fennálló acidosis, illetve a hypocitraturia súlyosbító vagy előidéző hypokalaemiát is korrigálja. Randomizált klinikai vizsgálatban napi 45 mmol kálium-citrát 3 éves szedése a kőújdonképződés rizikóját 65%-kal csökkentette a placebo csoporthoz képest hypocitraturias betegek között. A nátriumot is tartalmazó citrát (Blemaren-N) kevésbé javasolható a nátrium Ca-ürítést fokozó hatása miatt. A kálium-magnézium-citrát hatékonysága, mint említettük, eléri vagy meghaladja a kálium-citrát hatékonyságát.

3.9. HYPEROXALURIA

Az oxalátfelszívódás csökkentésére kerülendő az oxalátban gazdag ételek (rebarbara, sóska, spenót, cékla, búzaporpa, csokoládé, kókusz, moggyorófélek), bár ezen diétás javaslat klinikai hatékonyságáról nincs adat. Emellett a nagy Ca-tartalmú diéta, illetve enterális hyperoxaluria esetén kiegészítő Ca (pl. Calcii carbonici 1–3 g étkezés alatt) csökkenti az oxalát felszívódását. Az oxalát abszorpcióját magnézium-glukonát, illetve cholestiramin is mérsékli, és a kezelés egészíthető kálium-citrát adásával. Feltétlenül kerülni kell a napi 1 g feletti C-vitamin-bevitelt.

A fentiek mellett a nagy dózisú B₆-vitamin (pyridoxin 240 mg/nap) megpróbálható, míg primer hyperoxaluriában megoldást csak a máj-transzplantáció jelent.

3.10. HYPERURICOSURIA

A hyperuricosuria kezelésében, amennyiben az Ca-oxalát-kövek képződéséhez járult hozzá, a terápia alapja a megfelelő folyadékbevitel mellett a purinszegény étrend, ami a belsősegek és húsok bevitelének megszorítását követeli meg. Emellett a húgysav képződését és ezen keresztül annak ürítését csökkentő xantin-oxidáz-gátló allopurinol, adása javasolt napi 100–300 mg adagban. Az allopurinol hatékonyságát normocalcaemiás hyperuricosuriás Ca-kövességben randomizált klinikai vizsgálat bizonyítja.

Húgysav kövesség esetén a terápiát a hyperuricosuria csökkentésének fent vázolt lehetőségei mellett a napi legalább 2 literes diuresis biztosításával és a vizelet alkalizálásával kell kiegészíteni. Ennek hatására nemcsak a kőképződés gátolható, hanem az a kövek feloldódásával is jár. A vizelet alkalizálásánál a cél, hogy a vizelet pH-ja 6,3–6,8 között legyen. Ennek elérésére a kálium-citrát, illetve a kálium-bikarbonát a legalkalmasabb – nátrium sók a Ca-ürítést fokozhatják. Hazánkban a kálium-citrát mellett kálium-nátrium-citrátot tartalmazó Blemaren-N használatos, amelyhez lakmuspapírt is mellékelnek a vizelet- (főleg a reggeli első) vizelet pH ellenőrzésére.

3.11. CYSTINURIA

A cisztinkövek prevenciójához a napi 3–4 literes diuresis mellett a vizelet pH (kálium-citrát adásával) 7,5 fölé való emelése a cél. A kelátképző, így oldékonyságot elősegítő terápia captopril (75–150 mg/nap), illetve penicillamin (bár alkalmazását a gyakori mellékhatások: nephrosis-szindróma, pancytopenia, dermatitis nehezítik) adásával megkísérélhető. Egyéb, hazánkban jelenleg nem elérhető kelátképzők az alfa-merkaptopropionilglicin és a thiol.

3.12. INFEKCIÓS KÖVEK

Az infekcióval összefüggő kövek kezelésében és prevenciójában a legfontosabb, hogy azokat, illetve törmelék-

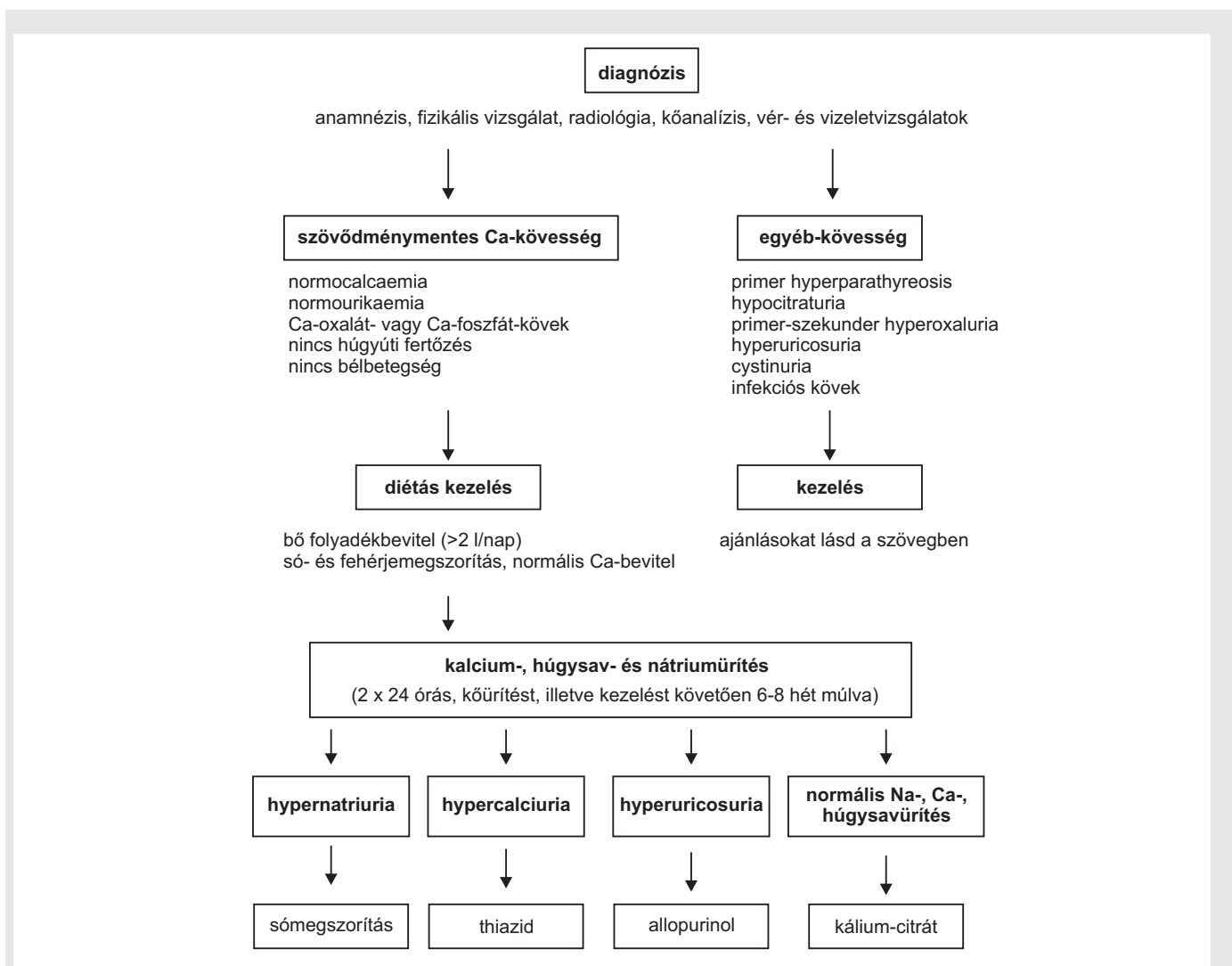
keit a legteljesebb mértékben eltávolít-sák, ugyanis a baktériumok a kövek anyagában is megélnek. Ezen cél eléré-sében az urológus kollégákkal való együttműködés elengedhetetlen. Az extracorporalis lökéshullám kezelés és percutan lithotripsia mellett uro-endoscopyra vagy nyílt műtetre lehet szükség. Ezzel egyidejűleg a fertőzést elősegítő ok lehetőség szerinti megszüntetésére és elhúzódó, legalább 4–6 hetes célzott, kombinált, teljes adagú antibiotikus kezelésre van szükség. A gondozás során figyelmet kell fordítani a vizelet ellenőrzésére, a kő-

reziduumok megítélésére CT- vagy ultrahangvizsgálatok végezésére, az egyéb metabolikus okok (hypercalciuria) kezelésére. A kőképződés esélyét a vizelet acidifikálása ammónium-klorid 2–3 g/nap adagjával csökkentheti. Az acetohidroxámsav, ami az ureáz inhibitora, a kőképződés rizikóját csökkentheti súlyos esetekben, de a szer hazánkban nincs forgalomban.

A VK-betegség három szintű preventív terápiás javaslatának (folyadékbevitel, célzott diétás tanácsadás, gyógyszeres terápia) megfogalmazásánál fontos megjegyezni, hogy a kom-

binált metabolikus eltérések (pl. hypercalciuria hypocitraturia) vagy hypercalciuria hyperuricosuriával nagyon gyakoriak. Ilyen esetekben természetesen valamennyi eltérés megoldására vonatkozó ajánlás kombinált alkalmazása szükséges.

A teljes kivizsgálást lehetővé tévő laboratóriumi módszerek hiánya vagy nehéz elérhetősége esetén (ami sajnos a jelen magyarországi gyakorlatot tükrözi) a következő nagyon leegyszerűsített diagnosztikus és terápiás protokoll javasolható (1. ábra).



1. ábra. Egyszerűsített protokoll a vesekövek metabolikus okainak diagnosztikájára és terápiájára

FÜGGELÉK

1. A napi fehérjebevitel számolása a 24 órás gyűjtött vizelet ureakoncentrációja (U_{urea} mmol/l) és a volumen (V liter) alapján:

$$\text{Fehérje (g)} = (U_{\text{urea}} \times V \times 0,18) + 13$$

2. A Ca-oxalát aktivitási szorzat ($AP[\text{CaOx}]$ index) és Ca-foszfát aktivitási szorzat ($AP[\text{CaP}]$ index) számolása 24 órás vizeletgyűjtés mennyisége (V liter) és koncentrációi (valamennyi mmol/l) alapján:

$$\begin{aligned} AP[\text{CaOx}]_{\text{index}} &= 1,9 \times \text{Ca}^{0,84} \times \text{Ox} \times \text{citrát}^{-0,22} \times \text{Mg}^{-0,12} \times V^{-1,03} \\ AP[\text{CaP}]_{\text{index}} &= 2,7 \times 10^{-3} \times \text{Ca}^{1,07} \times \text{P}^{0,70} \times (\text{pH} - 4,5)^{6,8} \times \text{citrát}^{-0,20} \times V^{-1,31} \end{aligned}$$

3. Ammónium-klorid terhelési teszt:

08:00 reggeli + ammónium-klorid tabletta (0,1 g/testsúly kg) + 150 ml folyadék per os

09:00 vizeletgyűjtés és vizelet-pH mérés + 150 ml folyadék per os

10:00 vizeletgyűjtés és vizelet-pH-mérés + 150 ml folyadék per os

11:00 vizeletgyűjtés és vizelet-pH-mérés + 150 ml folyadék per os

12:00 vizeletgyűjtés és vizelet-pH-mérés + 150 ml folyadék per os

13:00 vizeletgyűjtés és vizelet-pH-mérés, ebéd

Értékelés: ha a vizelet-pH bármelyik mintában 5,4 vagy annál kisebb, az az inkomplett renalis tubularis acidosis diagnózist kizárja

4. Kalciumterhelési teszt a hypercalciuria altípusainak elkülönítésére:

Első nap: Kalciumszegény diéta

18:00 utolsó étkezés

20:00 300 ml kalciumszegény víz per os

23:00 300 ml kalciumszegény víz per os

Második nap:

07:00 hólyag kiürítése + 600 ml kalcium- szegény víz per os

07:00–09:00 első vizeletgyűjtés (alap)

09:00 reggeli (1 szendvics: vaj, lekvár, 2 csésze gyümölcs tea) + 1000 mg kalcium

09:00–13:00 második vizeletgyűjtés – Ca-terhelés: 11:00 300 ml kalciumszegény víz per os

Értékelés a vizelet Ca (mmol/l) /kreatinin (mmol/l) ürítés alapján:

Normál alap: <0,34 Ca-terhelés: <0,56

Absorptív hypercalciuria alap: <0,34 Ca-terhelés: >0,56

Renalis/resorptív hypercalciuria alap: >0,34 Ca-terhelés: >0,56

IRODALOM

- Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease – advances in pathogenesis and clinical management. Lancet 2001; 358:651-656.
 Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. Curr Opin Urol 2003; 13:229-233 .
 Pearle MS. Prevention of nephrolithiasis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:203-209
 Reusz Gy, Szabó A: Vesekőbetegség. Klinikai Nephrologia (szerk. Kakuk Gy.) Medicina, Budapest 2004; 499-519.
 Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis Eur Urol 2001; 40:362–371.
 Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. BJU International 2003; 91:758-767.

Hypertensív krízisállapotok és a perioperatív hypertonia aktualitásai

Actualities of hypertensive crises and perioperative hypertension

Gondos Tibor¹, Futó Judit²

¹Országos Gyógyintézeti Központ, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály,

²Szent Imre Kórház, Sürgősségi Betegellátás Mátrix Intézete, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):143–156.

ÖSSZEFOGLALÁS Napjainkban a modern antihypertensív kezelés ellenére sem csökkent a gyakorisága a súlyos, életveszélyes hypertoniás állapotok előfordulásának. Bár nincsenek pontos adataink, de az Országos Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet adatbázisa szerint az elmúlt években 500–1000 beteget kezeltek évente hypertensív krízis miatt különböző intenzív osztályokon, jelentős mortalitási aránnyal. Altatás során hozzávetőlegesen évi 15 000 esetben észlelünk súlyos perioperatív hypertensiót, ami szintén alá támasztja a probléma fontosságát. Hypertensív krízis területén az ismeretanyagunk jelentősen javult. Egyértelműbb definícióink vannak, pontosabb patofiziológiai tudással rendelkezünk és jobb, szélesebb körű gyógyszeres lehetőségek közül választhatunk. Ebben az összefoglalásban áttekintést kívánunk adni a hypertensív krízis korszerű definícióiról, a patofiziológia, a diagnosztikus és terápiás lehetőségek, valamint a klinikai manifesztációk aktualitásairól.

Kulcsszavak: hypertonia, hypertensív krízis, perioperatív hypertensio, hypertensív encephalopathia, balkamra-elégtelenség, aortadissectio, eclampsia, patofiziológia, antihypertensív kezelés

ABSTRACT Nowadays, the occurrence of severe, life threatening hypertension – in spite of modern antihypertensive management – has not decreased. Without having exact data in Hungary, the National Institute of Anesthesiology and Intensive Care database suggests that 500–1000 patients have been treated annually due to hypertensive crises in ICUs in the recent years, with a significant mortality. In anesthesia, we experience approximately 15.000 cases/year with severe perioperative hypertension, also supporting the importance of this clinical problem. Our knowledge in the field has improved significantly. We have more comprehensive definitions, more exact pathophysiological knowledge, and better, wider range of drug therapies. In this article we review the up-to-date definitions, pathophysiology, diagnostic and therapeutic possibilities, and the clinical manifestations of hypertensive crises.

Key words: hypertension, hypertensive crises, perioperative hypertension, hypertensive encephalopathy, left ventricular failure, aortic dissection, eclampsia, pathophysiology, antihypertensive therapy

BEVEZETÉS

A modern antihypertensív kezelés ellenére napjainkban sem csökkent a gyakorisága a súlyos, életet veszélyeztető hypertoniás állapotoknak. Pontos hazai betegfelvételi adataink nincsenek,

de az USA-ban a belgyógyászati sürgősségi esetek 27,5%-a kerül ki ebből a csoportból (1), és az összes sürgősségi betegfelvétel átlagosan 3%-ot is ilyen betegek teszik ki (2). Az Országos Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet adatbázisa szerint

Levezetési cím:

Dr. Gondos Tibor
Országos Gyógyintézeti Központ,
Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás
Osztály
1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Definíciók
Patofiziológia
Hypertensív krízisek tünetei és
diagnosztikája
Általános terápiás megfontolások
Részletes terápiás lehetőségek (betűrend
szerint)
Clonidin (Catapresan)
Diazoxid (Hyperstat)
Enalapril (Enap, Ednyl, Renitec)
Esmolol (Brevibloc)
Fenoldopam (Corlopam)
Hydralazin (Nepresol)
Labetalol (Trandate)
Nicardipin (Karden)
Nifedipin (Adalat, Corinfar, Nifedipin)
Nitroglicerín (Nitro-Pohl)
Nitroprusszid (Niprid)
Phentolamin (Regitin)
Trimetafan (Arfonad)
Urapidil (Ebrantil)
Speciális hypertensív krízisállapotok ke-
zelése
Hypertensív encephalopathia
Akut stroke
Subarachnoideális vérzés
Akut balkamra-elégtelenség
Myocardialis ischaemia
Akut aortadissectio
Praeclampsia, eclampsia
Perioperatív hypertonia
A perioperatív hypertensio kezelése
Irodalom

2000-ben 1274 beteget (meghalt 29 beteg), 2001-ben 520 beteget (meghalt 29 beteg) és 2002-ben 664 beteget (meghalt 35 beteg) kezeltek az intenzív osztályokon hypertensív krízis miatt. Ugyanezen években mintegy 13–16 000 betegnél fordult elő problémát okozó vérnyomáskiugrás a perioperatív szakban. Mindezek a számok jelzik, hogy komoly problémával állunk szemben világszerte és Magyarországon is. Figyelembe véve az elmúlt évek során az életveszélyes hypertoniás állapotok patofiziológiájának megismerésében és a kezelésében bekövetkezett nagymértékű fejlődést, számos – elsősorban amerikai – összefoglaló elemezte e kórkép aktualitásait (3-7).

A magyar nyelvű szakirodalom lényeges lemaradást mutat e téren. Az utolsó ilyen témájú, saját vizsgálaton alapuló publikációk 1998-ban jelentek meg az Aneszteziológia és Intenzív Terápia különszámában, ami az urapidil – elsősorban perioperatív – antihypertensív hatásával foglalkozott (8-11). Napjainkban a sürgősségi hypertoniás állapotokról csupán egy továbbképző jellegű összefoglaló, illetve Farsang által szerkesztett kézikönyvben egy fejezet jelent meg. Ez utóbbi irodalmak belgyógyászati szemszögből tárgyalják a kérdést (12, 13). Mi áttekintést kívánunk adni a hypertensív krízisállapotok jelenlegi szemléletéről és kezeléséről elsősorban aneszteziológus-intenzív terápiás orvosoknak és a sürgősségi betegellátásban dolgozóknak.

DEFINÍCIÓK

Az elmúlt évszázadban a hypertonia besorolása, definíciója több alkalommal is változott. A legújabb klasszifikáció az amerikai „Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” 7. jelentéséből (14) és a European Society of Hypertension – European Society of Cardiology útmutatójából (15) származik, melyet a Magyar Hypertonia Társaság is átvett (16) (1. táblázat). A besorolásnál minden esetben a systolés vagy diastolés vérnyomás rosszabb ér-

tékét kell figyelembe venni. Izolált systolés hypertensio abban az esetben fordul elő, ha a fokozott systolés vérnyomásértékhez <90 Hgmm-es diastolés vérnyomás társul.

A hypertensív krízisállapotok nem kötődnek konkrét vérnyomásértékhez. Sokkal fontosabb a vérnyomás emelkedésének üteme és tartama, mint az abszolút érték. Fenyegető hypertensív krízisről (hypertensive urgency) beszélünk, ha a súlyosan emelkedő vérnyomáshoz még nem társul akut szervi elégtelenség. Hypertensív krízis (hypertensive emergency) esetén a súlyosan emelkedő vérnyomáshoz akut szervi elégtelenség társul, és a beteg közvetlen életveszélyben van.

Elvetették a malignus hypertensio fogalma, mely kórképet az encephalopathiával és nephropathiával járó magas vérnyomás jellemez. Ez a tünetegyüttes a szervi elégtelenség jelenlététől függően a hypertensív krízisekhez került besorolásra.

Jelentősége miatt érdemes megartani a műtéthez társuló hypertonia önkényes besorolását. Ezek szerint intraoperatív hypertensióról beszélünk, ha a vérnyomás nagyobb, mint 160/100 Hgmm, és posztoperatív hypertensióról, amennyiben a systolés vérnyomás nagyobb, mint 190 Hgmm és/vagy a diastolés vérnyomás nagyobb, mint 100 Hgmm két egymás utáni mérés során (3, 17).

Szintén külön érdemes kezelni a terhes nők szülés körüli hypertoniáját. Terhesség alatti hypertonia diagnózisát akkor állítjuk fel, ha hat óra különbséggel mért két érték 140/90 Hgmm vagy ennél magasabb (akár a

systolés, akár a diastolés érték kerül az előbb jelzett tartományba) (16). Hypertensív krízisnek tartjuk azt az állapotot, amikor közvetlenül a szülés előtt, alatt vagy után a systolés vérnyomás nagyobb, mint 169 Hgmm, vagy a diastolés vérnyomás nagyobb, mint 109 Hgmm (18). Ismertén hypertoniás beteg esetén pedig, ha a systolés vérnyomás növekedése nagyobb, mint 30 Hgmm, vagy a diastolés növekedése nagyobb, mint 15 Hgmm. A praeeclampsia súlyossági besorolása szintén döntően a vérnyomásértékek alapján történik (1. táblázat).

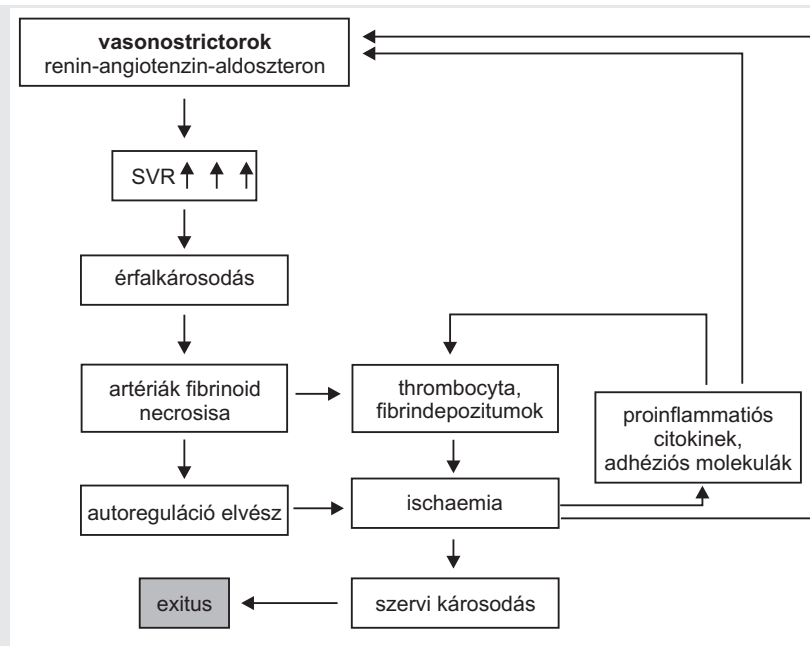
PATOFIZIOLÓGIA

Normális körülmények között a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer játszik kiemelkedő szerepet a vérnyomás homeosztázisában (19). A vesék által termelt renin stimulálja az erős vazokonstriktor hatással rendelkező angiotenzin-II felszabadulását, melynek következtében mind a perifériás ellenállás, mind a vérnyomás emelkedik. Ez a mechanizmus tartja fenn a legtöbb, nem szövődmenyes essentialis hypertoniát. Hypertensív krízisben is a különböző vazokonstriktorok közül (vazopresszin, endothelin, katekolaminok stb.) elsősorban a renintúlprodukciónak tarthatjuk a folyamatok elsődleges beindítójának (1. ábra). A kialakuló nagyfokú vazokonstriktó kiváltja az érfal károsodását, mely felel a hypertensív krízis beindulásért és fenntartásáért (20). Az endothel sérülése miatt lokálisan beindul a vérárvadási kaszkád, a kis erek fibrinoid necrosisával és egyéb vazoaktív

1. táblázat

A hypertonia klasszifikációja (9-11)

Megnevezés	Systolés vérnyomás (Hgmm)	Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Enyhe (1. stádium)	140–159	90–99
Mérsékeltten súlyos (2. stádium)	160–179	100–109
Súlyos (3. stádium)	≥180	≥110
Közepesen súlyos praeeclampsia	140–159	90–109
Súlyos praeeclampsia	≥160	≥110



1. ábra. Hypertensiv krízis patofiziológiai összefüggései (SVR = szisztémás vascularis rezisztencia)

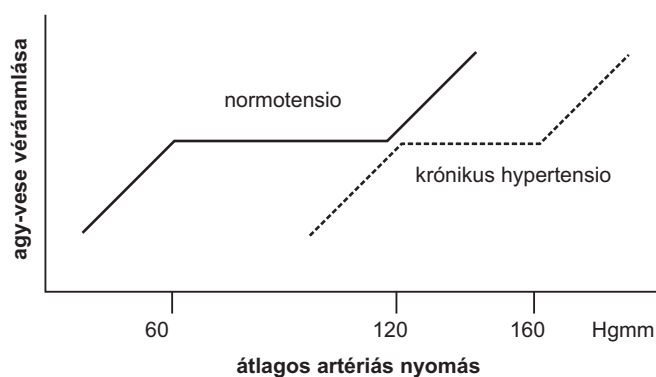
anyagok felszabadulásával, valamint a lokális autoreguláció elvesztésével (4, 5, 7, 20, 21). Ennek eredményeként lokális ischaemia alakul ki, ami tovább fokozza az inflammációs citokinek, adhéziós molekulák felszabadulását, melyek visszahatva a korábbi lépésekre teljessé teszik a circulus vitiosusok kialakulását. A folyamatban fontos szerep jut a vese ischaemiájának, mely tovább gerjeszti az amúgy is fokozott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert. Ha nem tudunk időben beavatkozni a patofiziológiai folyamatokba,

akkor alakulnak ki a különböző szervi károsodások, melyek kiváltják a beteg halálát (22).

Nagyon fontos szem előtt tartani, hogy a hypertoniás krízissel jelentkező betegek legtöbbször krónikus magas vérnyomásban szenved. Ezeknél a betegeknél a nyomás-áramlás autoregulációs görbe jobbra van eltolódva mind az agy, mind a vese esetében (2. ábra) (23, 24). Ilyen állapotokban a vérnyomás gyors csökkentése szignifikánsan rontja a szervek perfúzióját és növeli a mortalitást.

A teljesebb megértés érdekében az agyi autoregulációt részletesebben tárgyaljuk. Egészséges egyénben döntően az artériás középnyomás (perfúziós nyomás = artériás középnyomás – koponyaűri nyomás) határozza meg a perfúziós nyomást, s így az agyi vérátáramlást. Mivel a görbe középső szakasza „plató” jellegű, a vérnyomás fiziológiai ingadozásai közben az agyi vérátáramlás állandó (2. ábra). A görbe felső és alsó inflexiós pontján túl a vérátáramlás „passzívan” követi az artériás középnyomás változásait. A felső határ 120–160 Hgmm között van. Itt az arteriolák maximálisan összehúzódnak, majd ha a vérnyomás tovább növekszik vasoparalysis alakul ki, a vér-agy gát sérül, agyödéma, kisebb parenchymás vérzések jöhetnek létre. Az alsó határ 50–80 Hgmm táján mérhető, ez alatti vérnyomás ischaemiához, oedemához vezet. Az autoregulációs plató magasabb tartomány felé tolódik kezeletlen hypertoniabetegség, carotisstenosis eseteiben, de akut sympathicus tónusfokozódás során is (2. ábra). Ez védelmet jelent a magasabb vérnyomással szemben, de egyben veszélyes szövődmény forrása lehet akár relatív hypotensio esetén is. Vannak olyan extrém, kezeletlen hypertoniás esetek, amikor a perfúziós nyomás biztonságos tartományának alsó határa akár 120–130 Hgmm is lehet (25). Ismert, hogy hosszú távú, megfelelő antihypertensiv kezelés rendezi az autoregulációs eltérést. Számolni kell azzal is, hogy szinte minden idegrendszeri és agyi érrendszeri betegségben a vazoreguláció részleges vagy teljes sérülése alakul ki. Megváltoznak az autoregulációs határok, megszűnik vagy csökken a plató, s az agyi vérátáramlás kisebb vagy nagyobb mértékben minden tartományban vérnyomásfüggővé válik.

A renin-angiotenzin rendszer aktiválása alapján a sürgősségi hypertoniás eseteket is két nagy csoportba lehet osztani, mely egyúttal útmutatást is ad a terápia irányába (26). R-típusú – renin-angiotenzin alapú – hypertoniához soroljuk a 0,65 ng/ml/óra renin-aktivitást meghaladó kórképeket (2. táblázat). V-típusú – volumendependens – hypertoniához soroljuk az ala-



2. ábra. Áramlás-nyomás összefüggés normotensiv és krónikus hypertensiv betegeknél

2. táblázat*A hypertóniás krízis okai, kiváltói (26, 27)*

Betegségcsoportok	Részletezés
<i>R/V-típus</i>	
Essentialis hypertóniabetegség	Akut dekompenzáció, ismeretlen vagy ismert eredetű (pl. gyógyszermegvonás, stroke, myocardialis történet)
<i>R-típusú hypertónia</i>	
Renovascularis hypertónia	Atherosclerosis, polyarteritis nodosa, dysplasia fibromusculosa
Szisztémás érbetegségek	A veseerek érintettségével: scleroderma, lupus erythematosus, vasculitis
Atheroscleroticus érbetegségek	Lehet szisztémás részjelensége is: coarctatio aortae, disszekáló aortaaneurysma, myocardialis infarctus, vérzéses és ischaemiás stroke, hypertensiv encephalopathia
Gyógyszerek	Elsősorban sympathicomimeticumok és azok mással kombinációban szedése: kokain!, amfetamin, LSD, fenciklidin + MAO-inhibitorok vagy egyéb csoportba tartozók: cyclosporin, hormonok, triciklusos antidepresszánsok
Étel	Tiramintartalmú ételek
Koponyaűri betegségek	Daganatok, koponya-agy sérülések, stroke többnyire koponyaűri nyomásfokozódással vagy direkt hypothalamus-hypophysis, illetve agytörzsi károsodással társulva
Gerincvelői kórképek	Cervicothoracalis kórképek autonóm hiperaktivitást okozhatnak, pl. Guillen-Barré
Posztoperatív állapot	Kombinált okok
Vesetrauma	
<i>V-típusú hypertónia</i>	
Akut és krónikus parenchymás vesebetegség	Akut tubularis necrosis, akut glomerulonephritis, idült veseelégtelenség
Endokrin kórképek	Cushing-betegség, Conn-szindróma, pheochromocytoma
Praeclampsia, eclampsia	

csony reninaktivitást mutató eseteket, amikor a plazmarenin-aktivitás $<0,65$ ng/ml/óra (2. táblázat). Ennek megfelelően a két különböző típusú krízisben más és más hatásmechanizmusú gyógyszerek jönnek elsősorban számításba. Hypertensiv krízis kezelésekor természetesen nem szabad megvárni a plazmarenin-aktivitás laboratóriumi eredményét, azonban a később megérkező adat nagymértékben segít a tartós terápia beállításában.

HYPERTENSIV KRÍZISEK TÜNETEI ÉS DIAGNOSZTIKÁJA

A klinikai kép hypertensiv krízisben a szervi elégtelenségek függvényében változik. Fontos felismerni, hogy van-e kialakult szervi működészavar,

ugyanis ebben az esetben a beteg közvetlen életveszélyben van, és intenzív terápiás ellátásra szorul. Ismételt hangsúlyozzuk azonban azt az időről-időre megerősített állásfoglalást, miszerint nem a vérnyomás abszolút értéke a fontos, hanem a növekedés mértéke (28, 29). Teljesen másként viselkedik egy krónikus hypertóniás beteg, ahol akár 150 Hgmm-es diastolés értéknél sem lép fel encephalopathia, míg egy gyermeknél vagy egy szülő nőnél akár már 100 Hgmm-es diastolés értéknél is jelentkezhet (18).

A tünetek betegről-betegre változnak, attól függően, hogy mely szervi elégtelenség lesz a domináló. Így például fejfájás, alteráló tudat, látászavarok, focalis neurológiai jelek jelentkeznek hypertensiv encephalopathia esetén. Retinopathia különböző súlyos-

ságú fokait észlelhetjük, mint arterio-laváltozások, bevérzések, exsudatum, és igen súlyos esetben papilloedema. Cardiovascularis dominancia esetén palpitatio, mellkasi fájdalom, angina, akut balszívfél-elégtelenség, de akár akut myocardialis infarctus is jelentkezhet. A vese érintettségére a kialakuló akut veseelégtelenség – oliguria és/vagy haematuria, emelkedett kreatininérték – hívja fel a figyelmet. A haemolyticus anaemiának megfelelő laboratóriumi leletek, thrombocytopenia, veseelégtelenség jelentkezhet.

Hirtelen fellépő erős mellkasi, nyak vagy hát irányába sugárzó, illetve hasi fájdalom esetén ismerten hypertóniás betegnél mindig gondolni kell, és ki kell zárni az aortadissectiót. A proximális dissectio vezető tünete a szív-tamponád vagy az akár IV. fokú aortainsufficiencia, amit myocardialis ischaemia és központi idegrendszeri diszfunkció kísér. A distális dissectio perifériás pulzusdeficittel, haemothoraxszal vagy akut has képével járhat.

Terhes nőbetegeken a szervi elégtelenség változatos tünetei állhatnak fenn. Így például

- veseelégtelenség
 - oliguria,
 - proteinuria: enyhe esetben 0,3–5 mg/24 óra, súlyos esetben ≥ 5 g/24 óra,
 - szérumkreatinin: ≥ 120 $\mu\text{mol/l}$,
- központi idegrendszeri tünetek (fejfájás, látászavar),
- microangiopathiás haemolyticus anaemia
 - megnagyobbodott máj,
 - epigastriális vagy jobb bordaív alatti fájdalom,
 - emelkedett laktát-dehidrogenáz- és májenzimértékek,
 - thrombocytaszám $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$,
- balszívfél-elégtelenség (30, 31).

Az anamnézis felvétele elősegíti a pontos diagnózis felállítását (2. táblázat).

A pulzus tapintását és a vérnyommérést mind a négy végtagon el kell végezni, rendszeresen hitelesített vérnyommérővel. Kövér betegeknél, gyermekeknél fontos a megfelelő méretű mandzsetta használata. Kötelező

3. táblázat*Hypertensiv krízisállapotokban javasolt vizsgálatok**Laboratóriumi vizsgálatok*

vérkenet és sejtszám	microangiopathiás haemolyticus anaemia kizárása
elektrolitok, vérgáz	sav-bázis és ionháztartás felborulásának igazolása
ureanitrogén, kreatinin, vizeletvizsgálat	veseérintettség megállapítása
enzimszintek	ischaemiás myocardialis történések megállapítása, microangiopathiás haemolyticus anaemia kizárása
hormonszintek	pheochromocytoma igazolása, reninszinttől függő terápiás beállítás

EKG

cardialis történések igazolása

Echocardiographia

transthoracalis (TTE)	bal kamra méretének és funkciójának vizsgálata, segmentalis mozgászavarok megállapítása
transoesophagealis (TEE)	melkasi aortaaneurysma, dissectio igazolása

Radiológiai vizsgálatok

melkas-röntgenfelvétel	pulmonalis pangás, tüdőoedema igazolása, melkasi aortaaneurysma dissectiójának, illetve coarctatio aortae lehetőségének felvetése
melkasi vagy hasi CT	aortaaneurysma dissectiójának igazolása
koponya-CT	neurológiai tünetek esetén az organikus eredet igazolására

a beteg neurológiai vizsgálata és a szemfenék vizsgálat.

A 3. táblázatban szereplő vizsgálatokat célszerű elvégezni a szervi manifesztációk megállapítására, differenciáldiagnosztikai szempontból, valamint a későbbi adekvát terápia beállítása érdekében (4).

Ezeket a vizsgálatokat az antihypertensiv kezelés megkezdésével egy időben kell elvégezni. Az akut életveszély elhárítása nem függhet a vizsgálatok megkezdésétől, viszont a vizsgálatok eredménye módosíthatja a terápiánkat, elsősorban a hypertensiv krízis elhárítása utáni terápiát.

ÁLTALÁNOS TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

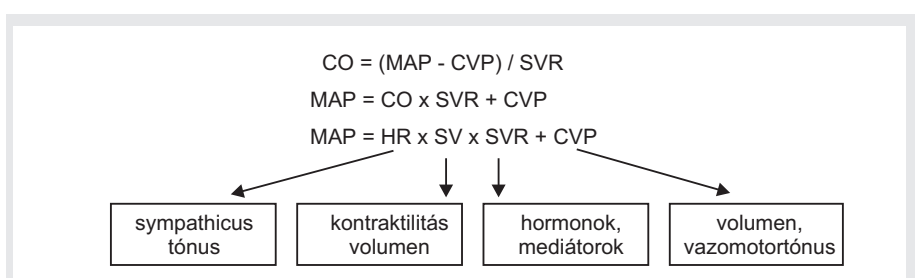
A hypertensiv krízisállapotok azonnali vérnyomáskontrollt igényelnek a szervi elégtelenségek felfüggesztésére, de *tilos a vérnyomást rövid időn belül a normális értékre korrigálni* (4-7, 32-34). A gyors és kontrollálatlan vérnyomáscsökkenés agyi, myocardialis és renalis ischaemiát/infarctust okozhat.

Fenyegető hypertensiv krízisben 24–48 óra alatt kell a vérnyomást rendezni, lehetőleg orális gyógyszerekkel. A hypertensiv krízis minden esetben intenzív ellátást igényel. A diastolés vérnyomást intravénás terápiával kell 10–15%-kal vagy megközelítően 110 Hgmm-re csökkenteni (akut aortadissectióban 5–10 perc alatt, egyéb esetekben 30–120 perc alatt).

Az akut fázisban kijelölt célvérnyomás elsősorban attól függ, hogy mely szerv betegségéhez társul, illetve mely szerv működése érintett a krízis során. Ismert, hogy a koponyaűri keringés sajátosságai miatt az akut stroke különböző fajtáiban általában megengedő magatartást tanúsítunk a magas értékekkel szemben, míg a myocardium érintettsége (akut myocardialis infarctus, pangásos szívelégtelenség), vagy aortadissectio esetén a tolerálható legalacsonyabb vérnyomás elérésére törekszünk. Az elérendő vérnyomás attól is függ, hogy milyen régóta állt fenn és milyen mértékű a krízist megelőző hypertonia, vagy egyéb, a kis erek falszerkezetét megváltoztató betegség (pl. diabetes). A szervi működészavar megszüntetése után a fenntartó kezelést orális gyógyszerekkel kell folytatni.

A jó vesefunkcióval rendelkező betegekben gyakran jelen lévő volumen-deplécio megszüntetésére a terápia megkezdésének időpontjától intravénásan (iv.) krisztalloidot kell adni, mely helyreállítja a szervek perfúzióját, és meggátolja a vérnyomás meredek esését. Diureticus terápiát vagy vesepótló kezelést csak egyértelmű voluméntúltetés esetén alkalmazunk, mert ellenkező esetben a kialakuló intravasalis volumenhiány nagymértékben rontja a beteg életkilátásait.

Segít a terápiás próbálkozásaink értelmezésében, ha figyelembe vesszük a vérnyomás hemodinamikai összetevőit és hypertonia során az azokat elsődlegesen befolyásoló tényezőket (3. áb-



3. ábra. A vérnyomás hemodinamikai összetevői, illetve hypertonia esetén az összetevőket elsődlegesen befolyásoló tényezők, melyek meghatározzák a terápiás lehetőségeket is

(Rövidítések: CO = perctérfogat, MAP = átlagos artériás nyomás, CVP = centrális vénás nyomás, SV = verőtérfogat, SVR = szisztémás vascularis rezisztencia, HR = szívfrekvencia)

ra). Könnyen belátható, hogy a különböző hemodinamikai komponensekre ható gyógyszerek fokozhatják egymás hatásait, ezért gyógyszer-kombináció alkalmazása esetén fokozott körültekintéssel kell eljárni. Az is leszűrhető, hogy önmagában a keringési volumen csökkentése csupán kis mértékben csökkenti az artériás vérnyomást. Hypertensív krízis esetén akkor végziünk adekvát monitorozást, ha nem csak a vérnyomást, hanem ezeket az összetevőket is külön-külön monitorozzuk (35).

Ugyancsak tekintettel vagyunk a tartós kezelés beállításában a hypertonia típusára. R-típusú hypertoniában elsősorban a renin-angiotenzin hatást csökkentő gyógyszerek jönnek szóba: béta-adrenerg blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók. A V-típusú hypertoniában pedig a diureticumok, az aldosteronantagonisták, a Ca^{2+} -csatorna-gátlók és az alfa-adrenerg receptor-blokkolók hatékonyak.

RÉSZLETES TERÁPIÁS

LEHETŐSÉGEK (betűrend szerint)

CLONIDIN (CATAPRESAN)

Centrálisan ható alfa-receptor-agonista. Csökkenti az agyi sympathicus aktivitást és a vascularis tónust. Szignifikánsan csökkenti a cerebrális véráramlást (36). Bradycardiát okoz. Jelentős sedatív hatással bír. Hatása a beadás után 30–60 perccel kezdődik és 6–8 óráig tart (37, 38). Gyors megvonása rebound hatású lehet. Dózis 75–300 mg. Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Mai körülmények között hypertensív krízis gyógyítására nem javallt készítmény.

DIAZOXID (HYPERSTAT)

Potens arteriolatágító tiazidszármazék. Diureticus hatása rövid idejű, ismételt adva nátrium- és vízretenciót okoz. Per os, illetve tartósan adagolva hyperglykaemiát vált ki. Csak a szabad gyógyszer okoz vérnyomáscsökkentést, ezért gyorsan, iv. bolus formájában kell alkalmazni. Hatáskezdet 1–3

perc, hatástartam 3–12 óra (39). A hatás minibolus technikával is nehezen kontrollálható (40), ezért nagy a myocardialis ischaemia, stroke, súlyos hypotensio veszélye. Reflexes tachycardiát okoz, növelve ezzel a szívizom oxigénigényét. Dózis: 1–3 mg/kg 30 s alatt (max. dózis 150 mg), ami 5–15 perc múlva megismételhető. Kontra-indikált az adása myocardialis ischaemia vagy aortadissectio esetén. Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Mai körülmények között hypertensív krízis gyógyítására nem javallt készítmény.

ENALAPRIL (ENAP, EDNYT, RENITEC)

Több mint két évtizedes klinikai tapasztalat áll rendelkezésünkre az ACE-gátlókkal R-típusú hypertensív állapotokban. A captopril sublingualis használatánál korszerűbb az enalapril iv. alkalmazása. Hatáskezdet: 15 perc, hatástartam: 12–24 óra. Szokásos adagolása 12 óránként 1,25 mg lassan iv., maximális adag: 1,25 mg 6 óránként. A vérnyomáscsökkentés mértéke a beadás előtti angiotenzin-II, illetve renin plazmakoncentrációtól függ (41). Mellékhatást, jelentős hypotensiót nem írtak le. Hátránya, hogy nem titrálható, hosszú hatása.

Elsősorban fenyegető krízisállapotban használatos. Előnyös a tablettás ACE-gátlók perioperatív helyettesítésére. Jól használható intracranialis betegségeiben, balkamra-elégtelenségben, tüdőoedemában, akut coronaria-szindrómában. Nem javasolt veseelégtelenségben, és kontraindikált terhességben.

ESMOLOL (BREVIBLOC)

Ultrarövid-hatású, cardioszelektív, béta-blokkoló. Infúzióban adva a hatás kezdete 1 perc, a steady-state állapot kialakulása 10–20 perc (42). Bolusban és folyamatos infúzióban adható. A vörösvértest észterázok bontják le hidrolízis útján. Adagolását 0,5–1 mg/kg bolusadaggal kezdjük, majd 50 µg/kg/min infúziós dózissal folytatjuk és 300 µg/kg/min dózisig emelhetjük az adagot.

Jól kormányozható adagolása és ultrarövid hatása miatt alkalmas intra- és posztoperatív hypertensiók csökkentésére,

elsősorban hiperkinetikus állapotokban. Alkalmazható myocardialis infarctusban is, valamint béta-blokkolók számára relatív kontraindikációt jelentő esetekben is.

FENOLDOPAM (CORLOPAM)

Új típusú antihypertensív szer: perifériás hatású, szelektív dopamin-(DA1) agonista (43). Rövid hatású szer, jelentősen növeli a vese vérátáramlását és a nátriumkiválasztást. Szerkezete hasonló a dopaminhoz, de tízszer hatékonyabb a vese vérátáramlásának fokozásában, mint a dopamin. Lebontása konjugációval a májban történik a citokróm P450 részvétele nélkül. Infúzióban adva a hatás kezdete 5 perc, a csúcshatás 15 perc. A steady-state állapot kialakulása, illetve a hatás megszűnése 30–60 perc. Az eliminációs féleletidő 9 perc. Az infúzió leállítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az eredeti értékre, rebound hatás nélkül. A dózist egyénre szabottan a testsúly, az elérendő vérnyomáscsökkentés mértéke és annak sebessége szerint kell beállítani. Az ajánlott kezdő dózis 0,1 µg/kg/min, a szokásos adagolás 0,1–1,5 µg/kg/min, az ajánlott dózisémelés 0,05–0,1 µg/kg/min lépésekben történik. Bólusban nem adható. Mellékhatások: fejfájás, kipirulás, szédülés, tachycardia vagy bradycardia. Növeli az intraocularis nyomást, ezért glaucomában óvatosan kell adni. Javítja a kreatininclearance-t, a vizelet- és a nátriumkiválasztást mind ép, mind károsodott veséjű betegeken. Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Ideális vérnyomáscsökkentőnek tűnik vesekárosodás esetén.

HYDRALAZIN (NEPRESOL)

Direkt artériás vazodilatátor. A baroreceptorok aktiválása révén fokozza a szívfrekvenciát, a kontraktilitást és a perctérfogatot. Koszorúér-betegségben fokozza az ischaemiát. Na- és vízretenciót okoz, számos nem kívánatos mellékhatások mellett. Hatáskezdet 2–4 perc, maximális hatás 15–30 perc, hatástartam 3–12 óra (44, 45). Előfordul, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás több mint 100 órán át is tart (45,

46). Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

A mai terápiás lehetőségek mellett adását hypertensív krízis kezelésére a legjobb elkerülni. Alkalmazását praeclampsziás hypertoniás krízisben is egyre inkább megkérdőjelezzük (4, 7).

LABETALOL (TRANDATE)

Kombinált alfa- és béta-blokkoló, döntően béta-blokkoló hatással (47). Előnye, hogy a szív perctérfogata változatlan marad és a perifériás vascularis rezisztencia csökkenése ellenére nem csökken a perifériás vérátáramlás (48). Bolusban 20–40 mg-ot adunk. Maximális dózisa 300 mg/nap. A hatás 5 perc alatt, a maximális hatás 10 perc alatt alakul ki. Elégtelen hatás esetén 10 percenként ismételtethetjük (49). Hatástartama 8 óra. Folyamatos infúzióban is adhatjuk 5%-os glükózoldatban, ekkor dózisa 2 mg/perc. Amikor a kívánt vérnyomást elérjük, abbahagyhatjuk az infúziót. Kombinálhatjuk a bolus és az infúziós adagolást. Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Az agyi autoregulációt nem változtatja meg, ezért intracranialis történéseken és érintettségben az első választandó szerek között van. Hasznos ezen kívül a catecholaminok által kiváltott hypertoniában, mint pheochromocytoma, praeclampsziában, eclampsziában vagy clonidin elhagyásakor. Előnyös nitroglicerinnel, illetve nitroprussziddal történő kombináció, mivel az általuk kiváltott reflex-tachycardiát megelőzi.

NICARDIPIN (KARDEN)

Második generációs dihidropiridin Ca^{2+} -csatorna-blokkoló, jelentős cardio- és cerebrovascularis szelektivitással. Átlép a vér-agy-gáton, és az agyszövetben az L-típusú Ca^{2+} -csatornához kötődik, döntően a hippocampusban (50). A vérnyomáscsökkentés során cardialis és cerebralis ischaemiát hozhatnak létre (51, 52). Vízdékonysága százszorosa a nifedipinének. A hatás 5–15 perc alatt alakul ki, hatástartama 4–6 óra. Dózisa független a beteg testsúlyától: 5 mg/óra a kezdő infúziós dózis, amit 5 percenként emelünk 2,5 mg/óra dózissal, amíg a kí-

vánt vérnyomást el nem érjük. Maximális adag: 30 mg/óra. Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Egyes adatok szerint agyi hatásai elmentmondóak. Főként V-típusú hypertoniákban ajánlott, hypertoniás krízisben nem tartozik az első választandó szerek közé.

NIFEDIPIN (ADALAT, CORINFAR, NIFEDIPIN)

Ca^{2+} -csatorna blokkolók első generációs készítménye. Szájon át, sublingualisan vagy infúzióban alkalmazható. Vízdékonysága alacsony, ezért a száj nyálkahártyájáról történő felszívódása bizonytalan, így vérnyomáscsökkentő hatása is kiszámíthatatlan, különösen időseken (53). Iv. alkalmazás esetén a hatás 5–10 perc alatt alakul ki, a csúcshatás 30–60 perc körül jelentkezik, hatástartama 6–8 óra. Cseppinfúzióban 5 mg-ot (egy üveg) 4–8 óra alatt adunk be, és a napi maximális dózis 15–30 mg. Három nap után át kell térni tablettás adagolásra.

Elsősorban súlyos veseelégtelenséggel járó hypertoniás krízisben, perioperatív hypertoniában és praeclampsziában, eclampsziában alkalmazható cseppinfúzióban (54, 55).

NITROGLICERIN (NITRO-POHL)

Az ún. nitrovazodilátor csoport tipikus képviselője (56). Elsődlegesen potens venodilátor, de nagy dózisban csökkenti az artériás tónust is (57). A hatásmechanizmus nitrogén-oxid (NO-) felszabaduláson alapul (indirekt NO-donor), mely az érfal simaizomzatába diffundálva fokozza a guanilcikláz-aktivitást, ezáltal megnöveli a cGMP-szintet. Ennek következtében a simaizomsejtek ellazulnak, vazodilatáció lép fel.

Cardialis hatásai: csökkenti a preloadot, tágítja a koszorúsereket, javítja az ischaemiás subendocardium vérellátását (szelektíven tágítja az epicardialis és a collateralis koszorúsereket), a preload és az afterload csökkentése javítja a bal kamrai falfeszülést, csökkenti a myocardium oxigénigényét (58). Nagyvérköri hemodinamikai hatása: csökkenti a perctérfogatot és a szisztémás vascularis rezisztenciát,

mindez kedvezőtlen érintett agyi- vagy vesekeringés esetén. Volumen-depléciónak esetén, ami jellemző hypertensív krízisre, jelentősen tachycardizál (7). Cardiopulmonalis betegek-nél alkalmazva, hasonlóan a nátrium-nitroprusszidhoz, és ellentétben az urapidillel, rontja az artériás oxigenizációt (59).

Intravénásan alkalmazva felezési ideje 2–2,5 perc. Kiürülés a vesén át történik. Plazmaszintje nem jól kiszámítható. A szint nem jól korrelál a hemodinamikai hatással, ezért alkalmazásakor egyedi dózisbeállítás szükséges. Prolongált alkalmazáskor tolerancia, hirtelen elhagyáskor rebound hatás alakulhat ki.

Szívélégtelenséggel, akut coronaria-szindrómával járó hypertoniás krízis kezelésére 2–8 mg/óra dózisban adható szer. Nem kedvező hemodinamikai hatásai miatt azonban önmagában ritkán alkalmazzuk. Napjainkban, ezen indikációs körben, alacsonyabb dózistartományban, kombinált kezelésként jön szóba az alkalmazása (4, 7).

NITROPRUSSZID (NIPRID)

Erős artériás és vénás vazodilátor. A hatás másodpercek alatt alakul ki, hatástartama 1–2 perc. A vérnyomáscsökkentéssel egyidőben növeli a koponyaűri nyomást, így hatványozottan ronthatja az agyi keringést, ezért koponyaűri betegségekben és hypertensív encephalopathiában nem használjuk (60). Akut myocardialis infarctus korai szakaszában alkalmazva egy nagy placebokontrollált vizsgálatban szignifikánsan növelte a mortalitást (61).

A nátrium-nitroprusszid 44% cianidot tartalmaz. A cianid a májban metabolizálódik nem enzimatis úton és a metabolit (tiocianát) a vesén keresztül ürül ki. A cianid cytotoxicus anyag, gátolja a sejtlegzést. A cianid-szintet nem tudjuk jól monitorozni, általában a toxicitását metabolikus acidosis előzi meg (62). Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Mai álláspontunk szerint nitroprusszidot csak másra nem reagáló hypertensív állapotokban használhatjuk jó máj- és veseműködés esetén, a lehető legrövidebb ideig. Az adott dózis nem lehet nagyobb,

mint 2 mg/kg/perc és alkalmazásához artériás vérnyomás monitorozás szükséges.

PHENTOLAMIN (REGITIN)

Nem szelektív α_1 - és α_2 -receptor-blokkoló. Postsynapticus hatása révén értágulatot, vérnyomásesést okoz. Praesynapticus α_2 -blokkoló hatása következtében noradrenalin szabadít fel, ezért jelentkezik pozitív inotrop és chronotrop hatása (4, 39). Dózisa 1–5 mg iv. Gyorsan leomlik, ismételt adásra lehet szükség. Hatástartama átlagosan 15 perc, maximális dózisa 15 mg. Jelentős, elhúzódó hypotensiót okozhat, ezért alkalmazása veszélyes angina pectoris, myocardialis infarctus és cerebrovascularis kórképek esetén.

Napjainkban csak katecholamin indukálta hipertensív krízisekben indokolt alkalmazni, ha modernebb készítmény nem áll rendelkezésre (phaeochromocytoma, clonidin-megvonás, MAO gátló – tiramin interakció).

TRIMETAFAN (ARFONAD)

Postsynapticusan ható ganglionbénító, az acetilkolin kompetitív antagonistája. Kikapcsolja a sympathicus vazokonstriktor tónust. Hatása percekben belül beáll, de nehezen szabályozható, alig kontrollálható. Számtalan mellékhatása közül kiemelendő a tachyphylaxia és a pupillatágító hatás. Egyedi importtal beszerezhető gyógyszer.

Mai körülmények között hipertensív krízis gyógyítására nem javallt készítmény.

URAPIDIL (EBRANTIL)

Postsynapticus α_1 -adrenoceptor-blokkoló (jelentős vazodilatáció) és a cardiovascularis központra hatva csökkenti a sympathicus aktivitást és fokozza a vagalis tónust (5-HT_{1A}-receptor-agonista) (63, 64). Az együttes hatás révén úgy csökkenti a vérnyomást, hogy nem okoz tachycardiát (39, 65). Növeli a coronariakeringést, a myocardium oxigénfogyasztását, de nem fokozza a szív laktáttermelését (66, 67). Nem növeli az intracranialis

nyomást (68). Kinetikája kétfázisú, hatáskezdet 3–5 perc, intravénás bolus adás után a felezési idő 15–20 perc, hatás tartama 4–6 óra (39, 69). Kiürülése nagyrészt a vesén keresztül történik. Átmegy a vér-agy-gáton és a placentán. Csökkenti a termoregulációs központ érzékenységet, megszünteti a posztoperatív borzongást (70). Kezdő dózis 10–25 mg iv., hatástalanság esetén, 2–3 perces várakozás után, először 25 mg-mal, majd 50 mg-mal érdemes megismételni. Fenntartó kezelés a vérnyomás függvényében infúzióval történik (átlagosan 9 mg/óra). Jól kombinálható egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel is. 81 betegen végzett, randomizált összehasonlítás során hasonló hatékonyságúnak találták a hipertensív krízis kezelésére, mint a nitroprusszidot (68), azonban szignifikánsan kevesebb mellékhatás fordult elő az urapidillel kezelt betegeknel, és alkalmazása nem igényelt invazív monitorozást. A reagálási arány 92–100%, múló mellékhatást mindössze 2–4%-ban okoz (71, 72).

Egyike az elsőként választandó gyógyszereknek hipertensív krízisállapotokban (6, 39) és perioperatív hypertoniában (8–11, 73). A placentán való átlépés miatt terhesség alatt kellő mérlegeléssel adható.

SPECIÁLIS HYPERTENSIV KRÍZISÁLLAPOTOK KEZELÉSE

A hypertoniás krízisek mintegy felében a központi idegrendszer, és közel 40%-ában pedig a cardiovascularis rendszer betegségeihez társulnak, illetve ezeknek a szerveknek a működése érintett a leggyakrabban (5).

Fontossága miatt részletezzük még az eclampsiahoz társuló hipertensív krízist.

HYPERTENSIV ENCEPHALOPATHIA

Jellemzője a gyors vérnyomás-emelkedés mellett a fejfájás, aluszékonyság, papillaoedema, esetleg epilepsziás görcsroham. A focalis neurológiai tünetek nem jellemzőek a hipertensív encephalopathiára. Kialakulásakor az artériás középnyomás és így az agyi perfúziós nyomás meghaladja az

autoreguláció plató felső határát, ez agyödémához vezet. A vérnyomáskiugrás leginkább masszív renin-angiotenzin túltermelésre vezethető vissza (74). Ezért az állapot jellemzője a hypokalaemia, metabolikus alkalosis és a magas plazmarenin-aktivitás. A kezelésére rövidhatású béta-blokkolót, α - és béta-blokkoló kombinációt (labetalol), urapidilt és/vagy ACE-gátlót (captopril, enalaprilát) adhatunk. A béta-blokkoló más helyen szakítja meg a renin-angiotenzin-rendszert, mint az ACE-gátlók (75, 76). Ezeknek a szereknek a perfúziós autoregulációra kifejtett hatása kedvező (77).

AKUT STROKE

Az akut stroke tüneteit mutató betegek mintegy 80%-ában a felvételtől az első 24 órában magas vérnyomás észlelhető. A vérnyomás a második naptól kezelés nélkül is jelentős, majd a 4–7. napon fokozatos csökkenést mutat és az első hét után eléri a stroke előtti értéket (50, 78, 79). A hypertensio nem függ stroke súlyosságától, de számos más akut és krónikus tényezőtől igen (80). Így hypertoniás betegeken jóval magasabb vérnyomásértékeket észlelhetünk, és intracerebrális vérzés esetén is jelentősebb a vérnyomás-emelkedés. Emelheti a vérnyomást az akutan kialakult hypoxia, fájdalom, stressz, emelkedett koponyaűri nyomás, epilepsziás görcsroham. A 48 órán túli újabb vérnyomáskiugrás felveti az ismétlődő vagy újabb agyi esemény, illetve az extracranialis szövődmény lehetőségét.

Ischaemiás és vérzéses stroke-ban egyaránt elsődleges feladatunk, hogy a teljes mértékben károsodott terület széli részeinek keringését ne rontsuk, s ezzel a túlélő beteg minél kevesebb funkciókárosodást szenvedjen. A széli területek vérátáramlása döntően az agyi perfúziós nyomáson múlik. A sérült autoreguláció miatt, az akut fázisban toleránsak vagyunk a magas vérnyomásértékekkel szemben, ha az nem okoz szervi elégtelenséget, és csak a krónikus fázisban, a perfúziós autoreguláció rendeződése után törekszünk a normális értékek beállítására. A mai terápiás útmutatók szerint ischaemiás stroke-ban a 230/120 Hgmm-nél na-

gyobb vérnyomást kell mérsékelni 10–15%-kal az akut fázisban (81). Ugyanakkor teoretikusan a túl magas vérnyomás agyödémát, vérzés okoz, ischaemiás stroke-ban fokozza a vérzéses transzformáció, vérzéses stroke-ban az újravérzés lehetőségét. A vérnyomás nagysága és a vérzéses szövődmények között összefüggést csak thrombolysis esetekben lehetett igazolni, ezért a thrombolysis megkezdése előtt és alatt a vérnyomást legalább 180/105 Hgmm-re kell csökkenteni (82). Mindenképpen csökkenteni kell a vérnyomást, ha az más szervek működését is veszélyezteti.

A vérnyomás mérséklését a kísérő tünetek (hypoxia, fájdalom stb.) rendezésével kezdjük. A további csökkentés elméleti és néhány alacsony bizonyító értékkel rendelkező vizsgálat alapján elsősorban olyan szerekkel történhet, amelyeknek nincs direkt agyi vazodilatátor hatása (alfa-, béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, valamint centrális alfa₂-receptor-agonisták). A rendelkezésre álló vizsgálatok alapján a különböző szerek alkalmazása nem befolyásolta a betegség kimenetelét, sőt az elméletileg kedvezőtlen hatású vérnyomáscsökkentőkkel sem lehetett kedvezőtlen kimenetelt kimutatni, ha nem alakult ki jelentős vérnyomáscsökkenés (83, 84). Egyedül a nagyobb dózisban adott nimodipin rontotta a 21 napos kimenetelt (85). Ezek alapján azt tarthatjuk, hogy egy adott gyógyszer hozzáférhetősége és az alkalmazásával nyert gyakorlat nagyobb fontosságú, mint a teoretikus indikációs kör.

Vérzéses stroke akut fázisára vonatkozóan sem rendelkezünk megfelelő randomizált vizsgálatokkal, ami a vérnyomáskezelésben világosan eligazítana. Egyértelmű bizonyító vizsgálatok nélkül a vérzés megismétlődésétől, későbbi haematoma körüli oedema növekedésétől tartva 185/110 Hgmm-es vérnyomást, illetve 135–145 Hgmm-es felső középnyomás határt fogadunk el (77, 86).

SUBARACHNOIDEALIS VÉRZÉS

Bár nincs egyértelmű bizonyítékunk, hogy a magas vérnyomás kiváltója vagy következménye a subarach-

noidealis vérzésnek, az aneurysma el-látása előtt mérsékelt vérnyomáscsökkentésre törekszünk. A vérnyomás ne legyen magasabb, mint 160/90 Hgmm. Az aneurysma ellátását követően a vasospasmus okozta tartós neurológiai károsodás megelőzése érdekében az első két hétben csak extrém magas értékeknél (220/140 Hgmm), csökkentjük a vérnyomást, vagy akkor, ha a hypertensio szervi elégtelenséget okoz.

Több magas fokú bizonyítékot tartalmazó cikk jelent meg a nimodipin tablettás alkalmazásának kedvező, a tartós neurológiai károsodást megelőző hatásáról, de ugyanakkor a megjelenő és a meg nem jelenő cefalátok éppen a vérnyomáscsökkentő hatása miatt háttérbe szorították az alkalmazását (87–89).

AKUT BALKAMRA-ELÉGTELENSÉG

Az akut balkamra-elégtelenség lehet mind az oka, mind a következménye a hypertensiv krízisállapotoknak, minden esetben azonban közvetlen életveszélyt jelent. A beteg vérnyomását azonnal csökkenteni kell, hogy javuljon a szív oxigenizációs egyensúlya. Az oxigén demand csökkentése különösen fontos ischaemiás szívbetegségekben, de ugyanez a betegcsoport a legveszélyeztetettebb, hogy a nem kontrollált vérnyomáscsökkentés miatt akut myocardialis infarctus alakul ki (39). Jellemzi az elégtelenül működő szívet a fokozott preload paraméterek (fokozott szívterfogatok) mellett kialakuló csökkent ejectiósi frakció (90).

A terápia célja, hogy úgy csökkentjük a fokozott preloadot és afterloadot, hogy ne rontsuk a szív kontraktilitását, és lehetőleg javítsuk a myocardium keringését (91). A preferált antihypertensiv gyógyszer éveken át a nitroprusszid vagy ennek alternatívájaként a nitroglicerinn volt (4, 39, 92). Az USA-ban a fenoldopam bevezetése óta ez az elsődlegesen választandó terápia, és a sok mellékhatással rendelkező nitroprusszid csak alternatívaként jön szóba. Mindkét szert érdemes kombinálni nitroglicerinnel (2–4 mg/óra) (4, 7). Az egyidejűleg alkalmazott diureticus és opioidkezelés poten-

ciálja ezen szerek antihypertensiv hatását, együttesen csak kellő óvatossággal alkalmazhatók (3. ábra).

Európában a kedvező szisztémás hemodinamikai és myocardialis hatásai miatt a szívelégtelenséggel társuló sürgősségi hypertensiv állapotok kezelésére elsődlegesen az urapidil javallt (4, 93). Tüdőödémás betegek kezelésében kedvezőbb hatásokat lehetett elérni urapidil alkalmazásával, összehasonlítva a nitroglicerinnel (Nitura vizsgálat) (94). Ennek háttérében az állhat, hogy a kifejezettebb vérnyomáscsökkentés és egyéb kedvezőbb hemodinamikai paraméterek mellett az urapidil nem befolyásolta a hypoxiás pulmonalis vazokonstriktiót. Így a betegek pulmonalis és metabolikus státusa, valamint a következményes klinikai kép lényegesen jobb volt az urapidillel kezelt betegeknél.

Balszívfél-elégtelenséggel társult hypertóniás krízisben lehetőleg kerülni kell a reflexes tachycardiát okozó gyógyszereket (pl. diazoxid, hydralazin), vagy azokat a gyógyszereket, amelyek csökkentik a szívizom kontraktilitását (pl. labetalol, béta-blokkolók).

MYOCARDIALIS ISCHAEMIA

A cardialis ischaemiás történések gyakran társulnak hypertóniával. A tartós hypertonia fokozott kamrai fal-feszülést, ezáltal fokozott myocardialis oxigénigényt okoz, ami súlyosbítja az ischaemiás ártalmat (92). A hypertóniával társult angina pectoris elsődleges kezelése sublingualis nitroglicerinnel és morfin adásából áll, amit nem kielégítő hatás esetén intravénás nitroglicerinnel kell folytatni (39). Ezen esetekben nem javasolt nifedipin adása, mivel reflexes tachycardiát okoz és fokozza a myocardium oxigénigényét. Ráadásul a sublingualisan adott, vagy a szétrágva lenyelt tabletták felszívódása bizonytalan, hatása nem jól kontrollálható, így alkalmazása nem javallt hypertensiv krízishez társuló myocardialis ischaemia esetén sem.

Ha a betegnek nincsenek szívelégtelenségre utaló tünetei, akkor az elsődleges terápia labetalol vagy esmolol, nitroglicerinnel kiegészítve (a dózis maximálisan 12 mg/óra értékig nö-

velhető) (4). Ha a beteg vérnyomását ezekkel a szerekkel nem lehet jól kontrollálni, akkor a kezelés kiegészíthető nicardipin vagy fenoldopam adásával, szoros monitorozás mellett.

AKUT AORTADISSECTIO

Az akut aortadissectio kialakulásában a súlyos magas vérnyomás az egyik legfontosabb predisponáló tényező. Az aorta falának további szétválását csak a vérnyomás azonnali csökkentésével lehet megállítani. Fontos a dissectio besorolása. A Stanfordi klasszifikáció szerint A-típusú, proximalis dissectióról akkor beszélünk, ha az aorta ascendens érintetté vált, függetlenül a kiterjedés nagyságától (95). B-típusú, distalis dissectióhoz került besorolásra az összes többi aortadissectio. Proximalis laesio esetén a beteget sürgősséggel meg kell operálni – nemrég publikálták a sebészeti kezelést összefoglaló magyar tanulmányt (96) –, míg distalis érintettségénél a kezdeti gyógyszeres kezelésnek van kiemelt jelentősége (94). A proximalis dissectio mortalitása műtét nélkül 90%-os, míg distalis dissectio esetén az 1 éves túlélés 60%-os (95, 97).

Az antihypertensiv kezelés célja, hogy a vérnyomást a lehető legalacsonyabb szintre csökkentsük le, ahol még kielégítő a szervperfúzió (39). Fontos az aortafalra eső nyírási feszültség csökkentése, amit a kamrai kontrakció ereje és sebessége, valamint a pulzatis áramlás határoz meg (98). A reflexesen sympathicus aktivitást fokozó szerek növelik mind a frekvenciáját, mind a sebességét a bal kamrai ejectionnak, ezáltal növelik az aortafalra jutó nyírási feszültséget. Így a legtöbb artériás vazodilatátor önmagában való alkalmazása kontraindikált, mivel az a dissectio propagálásához vezethet. A standard terápia vazodilatátor és béta-blokkoló kombinációja. Napjainkban elsődlegesen béta-blokkolóként az esmolol jön szóba (alternatíva a metoprolol), vazodilatátorként pedig tradicionálisan a nitroprusszid (39, 99). Az utóbbi időben bevezetett nicardipin vagy fenoldopam egy kevésbé toxikus alternatíváját adja a vazodilatátor kezelésnek (100). Labetalol adása önmagában kiváltja a vazodilatátor-béta-

blokkoló terápiás kombinációt (101). Ha béta-blokkoló adása bármilyen okból kontraindikált (pl. szívelégtelenség, bradycardia, obstructív tüdőbetegségek), akkor érdemes elsődleges terápiának az urapidilt választani (39).

PRAEECLAMPSIA, ECLAMPSIA

Praeclampsia rendszerint fiatal primiparáknál a 20. gestatiós hét után fordul elő. Oka multifaktoriális, kiváltó tényező placentában kialakuló kóros változásokban keresendő. Súlyossági fokozatairól a patofiziológiai részben beszéltünk. A preaeclampsia megjelenése kórházi kezelést tesz indokoltá, és súlyos toxæmiában a terhesség befejezését anyai és magzati javallatok egyaránt indikálják. Eclampsiajának nevezzük az állapotot, ha görcsroham vagy eszméletlenség alakul ki a toxæmiás terhesnél, anélkül, hogy koponyaűri eltérés lenne. Leginkább a 3. trimeszterben, illetve a szülés utáni 48 órában fordul elő.

Súlyos preaeclampsias állapotban intravénás vagy intramuscularis magnézium-szulfát megelőzheti az eclampsia a kialakulását. Eclampsiaiban 4 g magnézium-szulfátot adunk 5–10 perc alatt, majd 1 g-ot óránként Ringer-oldatban vagy 5%-os glükóz-oldatban (16). Magnézium-szulfát adását meg kell szakítani, ha a patella-reflex kiesett, légzésdepressziót észlelünk, vagy 100 ml/óra alá csökken a diuresis. A magnézium önmagában kevésbé csökkenti a vérnyomást, és a beadást követő első percekben kialakulhat újabb rövid görcsroham, ami külön kezelést nem igényel. A magnéziumszint mérése csak magnéziummérgezés tünetei és veseérintettség esetén indokolt.

Hirtelen jelentkező, kifejezett vérnyomás-emelkedésnél labetalolt, nifedipint cseppinfúzióban, esetleg hidralazint, a harmadik trimeszterben urapidilt is adhatunk. E tárgykörben sincsenek megfelelő randomizált vizsgálatok, az áttekintő írások a helyi szokások szerint rangsorolják az alkalmazható antihypertensiv szereket.

Labetalolt iv. bolusokban vagy folyamatos infúzióban adjuk, gyakori mellékhatása a magzati bradycardia. Egy nemrég megjelent metaanalízis

szerint a hidralazin a gyakori anyai mellékhatásai miatt kérdéses, hogy alkalmazható-e elsőnek választandó szerként toxæmiában (102). Korábbi tanulmányok szerint az urapidilt hidralazin-terápiára nem reagáló esetekben is sikeresen alkalmazhatjuk (103, 104).

Míg a magyar ajánlás (13) első választandó szerek között említi a sublingualisan adott nifedipint, az amerikai ajánlások óvatosságra intenek és inkább nicardipint javasolnak (5). A választhatók sorában az utolsók közé szorult a nitroprusszid (5). A tartós, orális adagolás alapgyógyszere a metildopa, melynek adása a magzati fejlődés szempontból biztonságos (16, 105).

Nem ajánlottak az ACE-gátlók, az angiotenzin-receptor blokkolók, mert gátolják a magzati fejlődést, a vízhatók pedig tovább rontják a toxæmiás állapotot (16).

PERIOPERATÍV HYPERTONIA

Az altatás során kötelező monitorozni a szívfrekvenciát és a vérnyomást, így általában hamar észrevételre kerül a nem kívánatos vérnyomás-emelkedés. A perioperatív hypertoniás esetek száma folyamatosan nő, mivel egyre nagyobb arányban kerülnek műtetre idős, hypertoniás betegek. Nem meglepő, hogy az egyik leggyakoribb intraoperatív aneszteziológiai szövődmény a beteg vérnyomáskiugrása. Szoros összefüggést lehetett kimutatni az anamnézisben szereplő hypertonia és a posztoperatív cardiovascularis halálozás között (106, 107).

A perioperatív hypertonia hátterében két fő mechanizmus húzódhat meg. A korábban normotenzív betegek hypertoniájának leggyakoribb oka a pszichoemocionális, műteti és egyéb perioperatív stressz tényezők nem kielégítő kontrollja. Ezen tényezők hatására aktiválódik a sympathicus idegrendszer, következményes vérnyomás-emelkedéssel és tachycardiával. Ez a „fiziológiásnak” tekinthető hypertensio hasznos figyelmeztető jel, mivel felhívja az aneszteziológus figyelmét a beteg állapotának szorosabb kontrolljára, és a kiváltó ok megszüntetésére (3). Leggyakoribb ilyen tényező az

anxietas, fájdalom, inadekvát anaesthesia, hypercapnia, hypoxia, gyógyszerhatás (pl. adrenalin infúzió) vagy reflexes mechanizmusok (pl. agynyomás-fokozódás, húgyhólyag-feszülés). Ezen tényezőkre adott fokozott válaszreakció, hasonlóan a terhelésre jelentkező abnormális vérnyomásválaszhoz, felveti a balkamra hypertrophia lehetőségét (108). A beteget érdemes ilyen irányú kivizsgálásban részesíteni.

A perioperatív hypertensio másik nagy csoportja az ismert hypertoniás betegeken kialakuló nem kívánatos vérnyomás-növekedés. A nem kellően beállított hypertoniás beteg abnormálisan magas vérnyomás-növekedéssel válaszolhat a korábban részletezett stressztényezőkre. Nem időben történő észlelés, illetve nem megfelelő antihypertensív kezelés esetén akár hypertensív krízis is kialakulhat a műtét alatt, közvetlenül veszélyeztetve ezzel a beteg életét. *A nemzetközileg elfogadott álláspontok szerint azon súlyos hypertoniás betegek, akiknek a vérnyomása magasabb, mint 180/110 Hgmm a vérnyomás megfelelő rendezéséig nem engedhetők elektív műtetre* (109). Nem szükséges a műtétet halasztani viszont enyhe vagy mérsékelt súlyos hypertoniában, ha a betegnél folyamatosan biztosítani lehet az adekvát monitorozást és kezelést. Számítani lehet nem várt, akár extrém fokú vérnyomás emelkedésre is pheochromocytoma és vesebetegségek esetén.

A hirtelen perioperatív vérnyomás-emelkedés leggyakoribb szövődményei az akut aortadissectio, aneurysmaruptura, artériás érvarrat elégtelenség, intracerebrális vérzés, intracranialis nyomásfokozódás, hypertensív encephalopathia, myocardialis ischaemia és balkamra-elégtelenség (110). A nem jól beállított magas vérnyomás különös veszélye, hogy a műtét alatt gyakran alakul ki labilis hemodinamikai állapot (109). A vérnyomáskiugrás nehezen kontrollálható hypotensióba válthat át, fokozva ezzel az ischaemiás történések, szervfunkciós zavarok kialakulásának a lehetőségét (110). Uraemiás, hypertoniás bete-

geknél fokozott rizikót jelent a narkózis bevezető szakasza. Az anaesthesiával létrejövő sympatholysis megszünteti a hypovolaemiás érpálya vazokonstriktóját, ennek következtében nagyfokú vérnyomásesés jelentkezhet, annak összes következményével (111).

A különböző regionális anaesthesiák csökkentik a nociceptív stimulusra adott vérnyomás-növekedési választ (3). Hypertoniás betegek aortaműtete során ki tudták mutatni, hogy a lumbalis epiduralis anaesthesiával kombinált általános érzéstelenítés jobb vérnyomáskontrollt eredményezett, mint az általános anaesthesia önmagában (112). A posztoperatív periódusban viszont az epiduralis analgesia abbahagyása myocardialis ischaemiával társuló vérnyomás-növekedést okozott.

A PERIOPERATÍV HYPERTENSIO KEZELÉSE

Nincs széles körben elfogadott, tanulmányokkal alátámasztott álláspont, hogy milyen értéktartományban kell tartani az artériás vérnyomást a perioperatív szakban. Az általános gyakorlatnak az, hogy igyekezzünk a vérnyomást a nyugalmi alapérték $\pm 20\%$ -os tartományában tartani. A stabil hemodinamika biztosítása egyben garantálja az optimális szervperfúziót is. A perioperatív vérnyomáskiugrások kivédésére az ismert hypertoniás beteggel a műtét előtt is a megszokott időben be kell vetetni a szokásos antihypertensív gyógyszereit.

A fokozott intraoperatív vérnyomás csökkentésére két megoldás kínálkozik. A legkézenfekvőbb út, a fokozott műtéti stressz csökkentése az anaesthesia mélységének a fokozásával. Mindenképpen ezt a lépést kell választani akkor, ha a betegnél az alkalmazott anaesthesia mélysége és a fájdalomcsillapítás foka nem megfelelő (célszerű a narcosis mélységének a monitorozása) (34). Kellő mélységű anesztézia esetén is az inhalációs anaestheticumok dózisának növelésével arányosan csökkenteni lehet a vérnyomást. Ez azonban gyakran nem

előnyös, mivel a jelentős negatív inotrop hatás mellett a coronariasteal és a myocardialis ischaemia fokozódásával járhat, valamint megnyújtja az extubálásig eltelt időt és az intenzív osztályon való tartózkodást (113).

A másik lehetőség intravénás antihypertensív szer alkalmazása, ha megbizonyosodtunk arról, hogy a magas vérnyomást nem az elégtelen mélységű anaesthesia okozza. A perioperatív szak akut vérnyomás-növekedéseinek kontrollálására az antihypertensív terápiát csak intravénásan érdemes alkalmazni. A bizonytalan felszívódás miatt minden egyéb gyógyszerbeviteli módot kerülni kell. Az USA-ban rendelkezésre álló gyógyszerektől eltérően Európában és így Magyarországon is jelenleg az elsődlegesen választandó antihypertensív szer az urapidil (72). Coronariaműtétek során végzett vizsgálatkor hasonló hatékonyságúnak találták a vérnyomás kontrollálására, mint a nitroprusszidot, azonban az urapidil kedvezőbb hatású volt a myocardium oxigenizációját tekintve (64). Hasonlóan kedvezőbb hatást észleltek pheochromocytoma műtétek perioperatív szakában is, ahol az urapidil a nitroprussziddal szemben könnyebben fenntartható és egyenletesebb vérnyomáskontrollt tett lehetővé (114). Mindazon esetekben, ahol a nagyfokú hypertoniát valószínűsíthetően fokozott catecholaminkibáramlás okozta, akár első szerként is érdemes rövid hatású béta-blokkoló szert adni (esmolol, esetleg metoprolol), ha nem áll fenn kontraindikáció. Nagyon jól lehet potencírozni az urapidil hatását kis dózisu béta-blokkoló kiegészítéssel. Pheochromocytoma-eltávolítás műtétje alatt észlelt vérnyomáskiugrás kezelésére önmagában béta-blokkoló szert alkalmazni tilos. Előnyben kell részesíteni a kombinált sympatholysist (urapidil, labetalol). Súlyos ischaemiás szívbetegség esetén érdemes a beteg cardiovascularis státusának stabilizálására perfuzorban urapidilt vagy nitroglicerint, esetleg nifedipint adni (8, 9).

IRODALOM

1. Kitiyakara C, Guzman N. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *Am J Soc Nephrol* 1998; 9:133-142.
2. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27:144-147.
3. Skarvan K. Perioperative hypertension: new strategies for management. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11:29-35.
4. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000; 118:214-227.
5. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for the treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1154-1167.
6. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2002; 17:937-945.
7. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical Care* 2003; 7:374-384.
8. Barankay A, Richter JA, Henze R. Az urapidil-kezelés indikációi és eredményessége szívűtőterek során. *Aneszteziol Intenzív Ter* 1998; 28(Suppl1):5-10.
9. Janecskó M. Az urapidil cardiovascularis hatása ischaemiás szűbetegek anesztéziájánál. *Aneszteziol Intenzív Ter* 1998; 28(Suppl1):11-14.
10. Vímłati L. A perioperatív hypertonia kezelése. *Aneszteziol Intenzív Ter* 1998; 28(Suppl1): 15-20.
11. Pinkola K, Darvas K, Irtó I, Antony-Móré P. Urapidil (Ebrantil®) alkalmazása a postoperatív hypertónia kezelésére. *Aneszteziol Intenzív Ter* 1998; 28(Suppl1): 21-24.
12. Nagy V. Sűrgősségi állapotok hypertoniában. *Praxis* 2003; 12: 31-38.
13. Farsang Cs. (szerk.). A hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002.
14. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
15. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension Guideline Committee, *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
16. A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5 (S1):1-44.
17. Halpern NA, Goldberg M, Neely C, et al. Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 1992; 20:1637-1643.
18. Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:1245-1254.
19. Laragh JH, Sealey JE. The renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium and potassium and blood pressure homeostasis. In: Windhager EE ed: *Handbook of renal physiology*. Oxford University Press, New York, 1992, 1409-1541.
20. Adult MJ, Ellrodt AD. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med* 1985; 3:10-15.
21. Laragh JH. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 837-854.
22. Vaughan C, Dealnty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-417.
23. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1973; 1:507-510.
24. Reed G, Devous M. Cerebral blood flow autoregulation and hypertension. *Am J Med Sci* 1985; 289:37-44.
25. Stangaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1972; 1:507-510.
26. Laragh JH. Laragh's lessons in pathophysiology for treating hypertension: Lessons XVI-XVIII, renin testing identifies two types of hypertension sodium volume V mediated (PRA<0.65) and renin R mediated (PRA >0.65) each correctly treated with anti-V or antiR drugs, respectively. *Am J Hypertens* 2001; 14: 491-503.
27. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 323:1177-1183.
28. Prisant LM, Carr AA, Hawkins DW. Treating hypertensive emergencies. Controlled reduction of blood pressure and protection of target organs. *Postgrad Med* 1990; 93: 92-96.
29. Ziegler MG. Advances in the acute therapy of hypertension. *Crit Care Med* 1992; 20:1630-1631.
30. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927-932.
31. Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447-1454.
32. Gifford RW Jr. Management of hypertensive crises. *JAMA* 1991; 266: 829-835.
33. Kaplan NM. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke* 1992; 1:373-378.
34. Reed WG, Anderson RJ. Effects of rapid blood pressure reduction on cerebral blood flow. *Am Heart J* 1986; 111: 226-228.
35. Gondos T, Bede A, Futó J, Darvas K. Javaslatok az intenzív betegellátó osztályok monitorozási elvárásaihoz. *Aneszteziol Intenzív Ter* 2002; 32, Suppl.1: 69-85.
36. Houston MC. Clonidine hydrochloride: review of pharmacologic and clinical aspects. *Progr Cardiovasc Dis* 1975; 23:337-350.
37. Houston MC. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies with oral clonidine loading and titration. A review. *Arch Intern Med* 1986; 146: 586-589.
38. Houston MC. The comparative effect of clonidine hydrochloride and nifedipin in the treatment of hypertensive crises. *Am Fam Physician* 1988; 115: 152-159.
39. Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs* 1995; 50: 991-1000.
40. Garrett BN, Kaplan NM. Efficacy of slow infusion of diazoxide in the treatment of severe hypertension without organ hypoperfusion. *Am Heart J* 1982; 103:390-394.
41. Hirschl MM, Binder M, Bur A, Herkner H, et al. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on blood pressure response to intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crisis. *J Hum Hypertens* 1997; 11:177-183.
42. Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra-short-acting beta-adrenergic blocker. *Chest* 1988; 93:398-403.
43. Murphy MB, Murray C, Shorten G.D. Drug therapy: Fenoldopam – a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment on severe hypertension. *N Engl Med J* 2001; 345:1548-1557.

44. Shepherd AM, Ludden TM, McNay JL, Lin MS. Hydralazine kinetics after single and repeated oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:804-811.
45. Ludden TM, Shepherd AM, McNay JL, Lin MS. Hydralazine kinetics in hypertensive patients after intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 736-742, 1980.
46. Reece PA, Cozamanis I, Zacest R. Kinetics of hydralazine and its main metabolites in slow and fast acetylators. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:769-778.
47. Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med* 1994; 61:59-69.
48. Marx PG, Reid DS. Labetalol infusion in acute myocardial infarction with systemic hypertension. *Br J Clin Pharmacol Suppl* 1979; 2:233S-238S.
49. Rosei EA, Trust PM, Brown JJ. Intravenous labetalol in severe hypertension. *Lancet* 1975; 2(7944):1093-1094.
50. Sabbatini M, Strocchi P, Amenta F. Nicardipine and the treatment of cerebrovascular diseases with particular reference to hypertension-related disorders. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 719-750
51. Lisk D, Grotta J, Lamki L, Tran H, et al. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993; 50:855-862.
52. IV Nicardipine Study Group: Efficacy and safety of intravenous nicardipine in the control of postoperative hypertension. *Chest* 1991; 99: 393-398.
53. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipin capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies. *JAMA* 1987; 276:1328-1331.
54. Huysmans FT, Sluiter HE, Thien TA, Koene RA. Acute treatment of hypertensive crisis with nifedipin. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 725-727.
55. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipin versus magnesium sulphate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:960-964.
56. Harrison D, Bates J. The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. *Circulation* 1993; 87: 1461-1467.
57. Bussmann WD, Kenedi P, von Mengden HJ, et al. Comparison of nitroglycerin with nifedipin in patients with hypertensive crisis or severe hypertension. *Clin Investig* 1992; 70:1085-1088.
58. Young J. Nitric oxide and related vasodilators. *Can J Anaesth* 1997; 44: R23-R28.
59. Adnot S, Radermacher P, Andrivet P, et al. Effect of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation-perfusion relationship in patients with congestive heart failure. *Eur Resp J* 1991; 4:69-75.
60. Anile C, Zanghi F, Bracali A, Maira G, Rossi GF. Sodium nitroprusside and intracranial pressure *Acta Neurochir (Wien)* 1981; 58:203-211.
61. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, Archibald D, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricle failure: result of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306:1129-1135.
62. Robin ED, McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions. *Chest* 1992; 102:1842-1845.
63. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanism and hemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15: S3-S8.
64. Gross G, Hanft G, Kolassa N. Urapidil and some analogues with hypotensive properties show high affinity for 5-hydroxy-tryptamine (5-HT) binding sites of the 5-HT1A subtype and for alpha 1-adrenoceptor binding sites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 336: 597-601.
65. Späh F, Grosser KD, Thieme G. Acute hemodynamic effects of urapidil and nifedipin in hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 1990; 40(Suppl 4): 58-59.
66. Wang RYC, Chow JSF, Chan KH. et al. Acute hemodynamic and myocardial metabolic effects of intravenous urapidil in severe heart failure. *Eur Heart J* 1984; 5:745-751.
67. Van der Strom JG, Van Wezel HB, Vergroesen II. et al. Comparison of the effects of urapidil and sodium nitroprusside on hemodynamic state, myocardial metabolism and function in patients during coronary artery surgery. *Brit J Anaesth* 1996; 76:645-651.
68. Schook CE, Radtke H, Wurst W. et al. Overview of clinical trials with urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64:30D-37D.
69. Kirsten R, Nelson K, Steinijans VW, et al. Clinical pharmacokinetics of urapidil. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14:129-140.
70. Fritz HG, Hoff H, Hartmann M, et al. The effect of urapidil on thermoregulatory thresholds in volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94:626-630.
71. Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med* 1997; 23:885-888.
72. Hirschl MM, Seidler D, Zeiner A, et al. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipin in the treatment of hypertensive urgencies. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 653-656.
73. Méray J. Az urapidil aneszteziológiai alkalmazása (Gondolatok egy kerekasztal előadásai elé). *Aneszteziol Intenzív Ter* 1998; 28 (Suppl1):3-4.
74. Laragh JH, Ulick S, Januszewicz V, Kelly WG, et al. Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann Int Med* 1960; 53:259-272.
75. Buhler FR, Laragh JH, Vaughan EDJ, Brunner HR, et al. Antihypertensive action of propranolol: specific anti-renin response in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 35:511-522.
76. Hirschl M, Binder M, Bur A, Brunner M, et al. Clinical evaluation of different doses of intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crises. *Arch Intern Med* 1995; 155:2217-2223.
77. Wallace J, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246:2177-2180.
78. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997; 28:1401-1405.
79. Adams R, Powers W. Management of hypertension in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin* 1997; 13:131-161.
80. Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, et al. Blood pressure in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13:204-209.
81. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo G, et al. Guideline for the early management of patients with ischemic stroke. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34:1045-1083.
82. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke study group: Tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
83. Bath P. High blood pressure as risk factor and prognostic predictor in acute ischaemic stroke: when and how to treat it? *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 1):51-57.

84. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration: Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database System Rev* 2001; (3) CD000039.
85. Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31:1250-1255.
86. Tuhim S. Blood pressure and intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27:447-448.
87. Baker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 83:405-414.
88. Radhakrishnan D, Menon DK. Haemodynamic effects of intravenous nimodipine following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: implications for monitoring. *Anaesthesia* 1997; 52:489-491.
89. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 537-547.
90. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E. ed: *Heart disease*. Saunders, Philadelphia, 1992, pp 393-418.
91. Ingram RH, Braunwald E. Pulmonary oedema. Cardiogenic and non –cardiogenic. In: Braunwald E. (ed.) *Heart disease*. Saunders, Philadelphia, 1992, pp 551-569.
92. Lawrence E. Left ventricular failure and aortic dissection. In: Swales JE. (ed.) *Textbook of hypertension*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994, pp 1248-1259.
93. Hirschl MM, Woisetschlager C. Die Therapie der hypertensiven Krise. *Med Welt* 1998; 49:318-324.
94. Schreiber W, Woisetschlager C, Binder M, et al. The nitura study – effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1998; 24:557-563.
95. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurism surgery. Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Part II. *Curr Probl Surg* 1992; 29: 922-1011.
96. Tomcsányi I. Az aorta ascendens aneurysma sebészeti kezelése. *Orv Hetil* 2003; 144:739-747.
97. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Eng J Med* 1997; 336: 1876-1888.
98. Prokop EK, Palmer RF, Wheat MW. Hemodynamic forces in dissecting aneurysms. *Circ Res* 1970; 27: 121-127.
99. O'Connor B, Luntley JB. Acute dissection of the thoracic aorta: esmolol is safer than and as effective as labetalol – letter. *BMJ* 1995; 310: 875.
100. Iguchi A, Tabayashi K. Outcome of medically treated Stanford type B aortic dissection. *Jpn Circ J* 1998; 62:102-105.
101. Grubb BP, Sirio C, Zelis R. Intravenous labetalol in acute aortic dissection. *JAMA* 1987; 258: 78-79.
102. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:955-964.
103. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with preeclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:318-325.
104. Langtry HD, Mammen GJ, Sorkin EM. Urapidil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension. *Drugs* 1989; 38:900-940.
105. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1(8273):647-649.
106. Rose DR, Cohen MM, DeBoer DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 1996; 84:772-781, 1996.
107. Humar A, Kerr SR, Ramcharan T, et al. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin Transplant* 2001; 15:154.
108. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990; 112:161-166.
109. Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. I: cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anaesth* 1971; 43:122-137.
110. Tóth M, Réti V, Gondos T. Effect of recipients' peri-operative parameters on the outcome of kidney transplantation. *Clin Transplantation* 1998; 12:511-517.
111. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, et al. Perioperative blood pressure control, delayed graft function, and acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1989-1995.
112. Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P, et al. Perioperative ischemia in aortic surgery: combined epidural/general anesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and iv analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:769-777.
113. Houltz E, Gustavsson T, Caidal K, et al. Effects of surgical stress and volatile anaesthetics on left ventricular global and regional function in patients with coronary artery disease. Evaluation by computer-assisted two-dimensional quantitative transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1992; 75:679-687.
114. Che BX, Tao YL, Xu KQ. Control of hypertension with urapidil during pheochromocytoma perioperative period. *Anesth Analg* 1999; 88 (2S):136.

Újabb adatok az IgA-nephropathia patogeneziséhez

New data to the pathogenesis of IgA nephropathy

Kovács Tibor, Vas Tibor, Késői István, Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):157–161.

ÖSSZEFOGLALÁS Az IgA-nephropathia (IgAN) a leggyakoribb primer glomerulonephritis, mely a betegek jelentős részénél hosszabb idő után végállapotú veseelégtelenség kialakulásához vezet. Az IgA-rendszernek az IgAN patogenezisében játszott szerepével kapcsolatban az elmúlt években több jelentős adat került felismerésre. IgAN-ban a glomerulusokban mindig csak IgA1-lerakódás figyelhető meg, döntő többségében polimer formában (plgA1). A lerakódott plgA1-döntően nem a mucosában képződik, ahogy azt korábban feltételezték, hanem a csontvelőben és a tonsillákban. Egészséges egyénekben az IgA1-molekulák kapocs régiójához N-acetil-galaktózamin, galaktóz, illetve szíalsavmolekulák kötődnek, melyek jelenléte, illetve hiánya jelentősen befolyásolja az IgA molekulák fiziko-kémiai állapotát (pl. receptorhoz való kötődés). IgAN-ás betegek IgA1-molekulájának kapocs régiójában csökkent a glikolizáció, melynek szerepe lehet a molekulák mesangialis lerakódásában és így a betegség kialakulásában.

Jelenlegi irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy az IgA immunrendszer különböző eltérései együttesen felelősek az IgAN kialakulásáért.

Kulcsszavak: IgA-nephropathia, glikolizáció, pathogenesis

ABSTRACT IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of primary glomerulonephritis, which leads to end-stage renal disease in a considerable ratio of patients during long term follow-up. Several important data have been identified over the past few years in connection with the role of the IgA system in the pathogenesis of IgAN. In IgAN only the deposition of IgA1 can be observed in glomeruli, and the majority of cases are in polymer form (plgA1). In contrast to previous assumptions, the deposited plgA1 is not being formed in the mucosa, but in the marrow and in the tonsils. In healthy individuals N-acetylgalactosamine, galactose and sialic-acid are connected to the hinge region of IgA1 molecules. The presence or absence of them has a significant influence on the physico-chemical properties of IgA molecules (e.g. connection to receptors). The decreased glycosilation of IgA molecules in their hinge region may play a role in the mesangial deposition, and therefore in the pathogenesis of the disease.

On the basis of the present literature the different disorders of the IgA immunsystem are responsible together for the development of IgAN.

Key words: IgA nephropathy, glycosilation, pathogenesis

Levelezési cím:

Dr. Kovács Tibor
PTE II. sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs Pácsirta u. 1.
E-mail: tiber.kovacs@aok.pte.hu

RÖVID TARTALOM

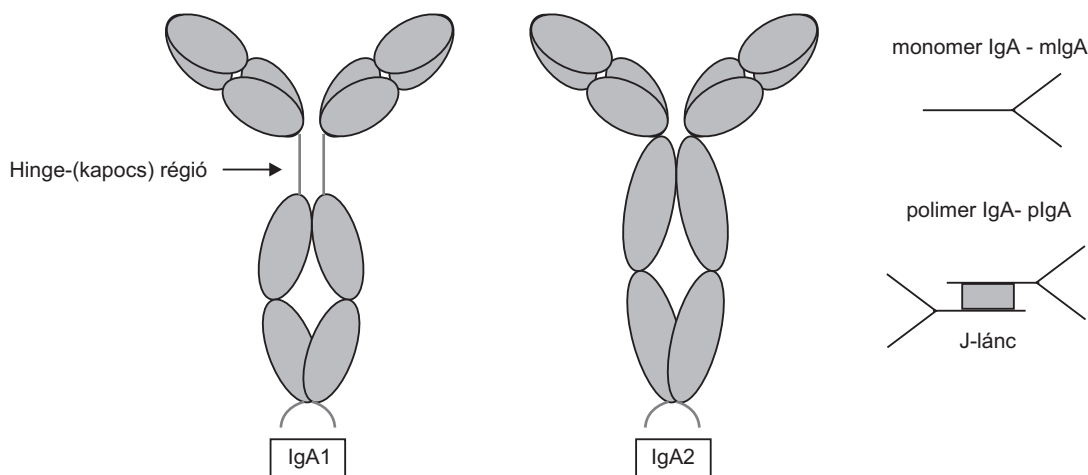
Bevezetés
Humán immunglobulin a (IgA)
és az IgA-rendszer
Mucosalis IgA
Szisztémás IgA
Az IgA eliminációja
IgA-rendszer kóros változásai IgAN-ban
Mesangialis IgA
Szérum-IgA
Az IgA-termelődés szabályozása IgAN-ban
IgA mesangialis depozíciója
IgA1 glikolizációja
Mesangialis IgA1 depozíció és a
glomerulonephritis kialakulásának
kapcsolata
Irodalom

BEVEZETÉS

Az IgA-nephropathia (IgAN) a leggyakoribb primer glomerulonephritis világszerte. A korábban jóindulatúnak tartott betegségről a hosszabb követés alapján kiderült, hogy 20–25 év után a

betegek 20–40%-a végállapotú veseelégtelenségben szenved (1). Mivel a betegség tipikusan a fiatal felnőttkorban kezdődik és lassan progrediál, nagyon fontosnak tűnik a betegség kialakulását és progresszióját meghatározó faktorok minél pontosabb megismeré-

Jelen tanulmány a Felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat 0158/2001 sz. (K.T.) és az Egészségügyi Tudományos Tanács 50153/2003sz. (N.J.) támogatásával készült.



1. ábra. Human IgA molekula szerkezete

se és ennek alapján terápiás és prevenciósi stratégiák kidolgozása.

Az IgAN diagnózisa a veseszövetvétel mintá immunhisztológiai vizsgálatán alapszik. Az IgA-molekulák döntően a glomerulusok mesangiumában rakódnak le. Az immunhisztológiai képhez változatos fénymikroszkópos glomerularis elváltozások társulnak, az enyhe mesangialis proliferációtól a súlyos félhold- (crescent) képződésig, melyet különböző mértékű szekunder tubulointerstitialis elváltozások (ke-reksejtes beszűrődés, hegesedés) is kísérhetnek.

A vesetranszplantált betegekkel kapcsolatos megfigyelések újabb értékes adatokat szolgáltatnak a kórkép patogeneziéhez. A növekvő számú transzplantált beteg adataiból ismert, hogy az IgAN miatt veseelégtelenné vált, majd emiatt transzplantált betegek 50%-ban az IgAN újra kialakul(2). A donor vesék beültetése előtti szövettani vizsgálataiból (ún. null biopsia) derült fény arra, hogy számos esetben tünetszegény IgAN-ban szenvedőktől kerültek a vesék kivételre, illetve transzplantációra. Amennyiben ezeket nem IgAN-s betegekbe ültették be, az IgA-depozitumok rövid idő alatt eltűntek a transzplantált vesékből. E két megfigyelés alapján joggal feltételezhető, hogy az IgAN kialakulásáért nemcsak a glomerulusokban/vesékben lévő predisponáló tényezők, hanem a szervezet IgA rendszerének kóros működése

lehet a felelős. Ezen tények is ösztönözték az elmúlt évtizedben az IgA rendszer fiziológiai és patofiziológiai folyamatainak jobb megismerésére irányuló vizsgálatokat.

Jelen dolgozatban az IgA-rendszernek az IgAN patogenezisében játszó szerepét tekintjük át, melyhez szükséges az IgA rendszer működésének rövid áttekintése is.

HUMÁN IMMUNGLOBULIN A (IgA) ÉS AZ IgA-RENDSZER

Emberben az IgA-molekulának két altípusa ismert – IgA1 és IgA2, melyek között a fő strukturális különbség az, hogy az IgA1-molekulák tartalmaznak egy nagyfokban glikolizált, ún. hinge (=kapocs) régiót, mely az IgA2-ből hiányzik (3) (lásd 1. ábra IgA-molekula szerkezete). Mindkét IgA-alosztály előfordulhat monomer (mIgA) vagy az ún. J-láncon keresztül más IgA-val összekapcsolódva polimer formában (pIgA) is. Az IgA részben a mucosában, részben a szisztémás plazmasejtekben termelődik és mindkettőnek különböző szabályozó mechanizmusai vannak.

MUCOSALIS IgA

Az IgA-molekulák döntő többsége a mucosában képződik. Az itt képződő

IgA mindig pIgA, melyhez ún. szekretoros komponens is társul (sIgA). A szekretálódott IgA1/IgA2 aránya a különböző mucosákban, így például a gastrointestinalis traktus különböző szakaszaiban eltérő. Az sIgA feladata a nyálkahártyák védelme, azaz a potenciálisan pathogen anyagok és toxinok agglutinációja és neutralizációja a mucosa felszínén, mielőtt még azok az epitheliumon átjutnának.

SZISZTÉMÁS IgA

A szervezetben a perifériás immunszövetekben, illetve a csontvelőben is képződik IgA, mely döntően mIgA. A szisztémás IgA pontos szerepe a szervezet immunvédekezésében még nem teljesen világos. A mucosalis, perifériás, illetve csontvelői IgA-szintézis között a B- és T-sejtek által mediált bonyolult szabályozó rendszer van, melynek pontos működése még nem ismert.

AZ IgA ELIMINÁCIÓJA

Az IgA-molekulák receptor mediálta folyamatokon keresztül jutnak ki a keringésből. A keringő myeloid sejtek Fcα-receptor I (CD 89) segítségével kötik meg az IgA-t, illetve a májban a hepatocyták aszialoglikoprotein (ASGPR) és a Kupffer-sejtek Fcα-RI

(CD 89) receptorai is részt vesznek valószínűleg az eliminációban (4, 5).

IgA-RENDSZER KÓROS VÁLTOZÁSAI IgAN-BAN

MESANGIALIS IgA

IgAN-ban csak az IgA1 mesangialis depozíciója figyelhető meg. A lerakódott IgA-molekulákról számos vizsgálat ellenére sem igazolódott antigénspecifitásuk, ezért valószínűleg poliklonális jellegűek. Mivel a mesangialis IgA-molekuláknak megfelelően kimutatható a J-lánc jelenléte, illetve secretoros komponens is képesek megkötni, feltételezhető, hogy döntően polimer formában vannak jelen (pIgA). Az IgA-molekulák közül a λ könnyű láncot tartalmazó pIgA-k kötődnek a legerősebben a mesangialis sejtekhez, de ennek oka nem ismert (6). A pIgA fiziológiásan nyálkahártya eredetű, melynek alapján feltételezhető volt, hogy a glomerulusokban lerakódó pIgA1 a mucosában képződik. Ezzel összecsenghet az a klinikai jellegzetesség, hogy számos betegben a betegség első jelentkezése, illetve kiújulása (makroszkópos haematurias epizódok) gyakran társul nyálkahártya- – elsősorban felső légúti – infekciókhoz. Azonban az utóbbi évek több vizsgálata azt igazolta, hogy IgAN-ban a nyálkahártya pIgA1-termelése csökken és a csontvelő, illetve tonsillák pIgA1-termelése – talán kompenzatorikusan (?) – fokozódik. (6). Mindezen tények arra utalhatnak, hogy csontvelői, illetve tonsillaris eredetű a nephritogen pIgA1.

SZÉRUM-IgA

A szérumban az IgA normális körülmények között 1,4–4,2 g/l koncentrációban van jelen. A szérumban az IgA-szint az IgAN-sok mintegy felében magasabb, melyért az IgA1-alcsoport emelkedett szintje a felelős, a szérumban az IgA2-szint nem változik. De még normális szérumban az IgA-szint esetén is a nagyobb molekulású IgA-k aránya (a pIgA vagy IgA és más fehérjék alkotta komplexek) a betegekben nagyobb,

mint egészségesekben, különösképp a betegség fellángolásakor (7). Az egészséges kontrollokkal összehasonlítva IgAN-ban szenvedőknél a szérumban IgA anionosabb töltésű, λ könnyűláncban gazdagabb és kevésbé O-glikolizált (ennek jelentőségét lásd később). Valószínűsíthető, hogy ezek a keringésben lévő, megváltozott tulajdonságú IgA-molekulák rakódnak le a mesangiumban.

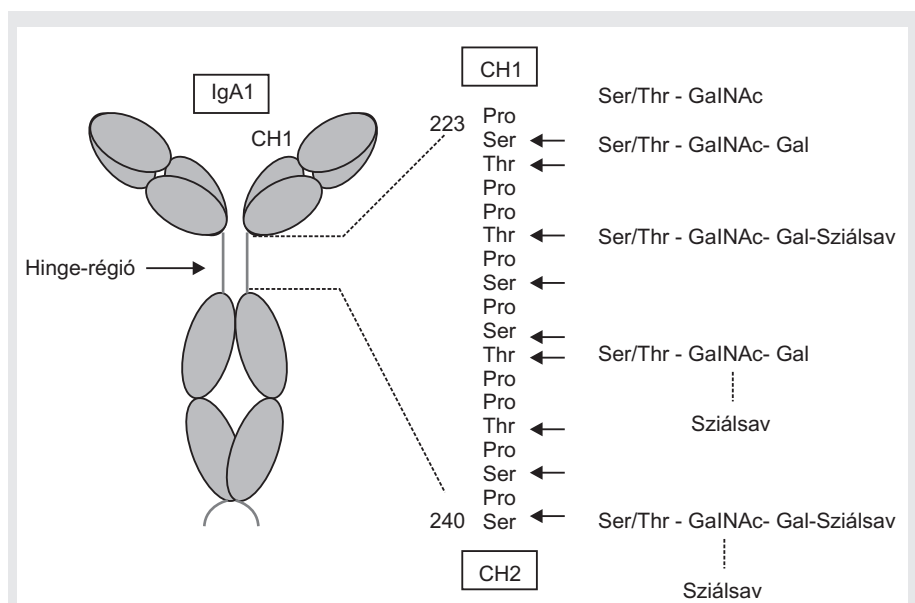
Az IgA-TERMELŐDÉS SZABÁLYOZÁSA IgAN-BAN

Az IgA-molekulák termelődése elsősorban T-sejt-dependens folyamat, bár mind a T-, mind a B-sejtek szerepét vizsgálták IgAN-ban. A keringő T-sejtek különböző eltéréseiről több munkacsoport is beszámolt, de az adatok ellentmondásosak. Tény viszont, hogy az IgAN-ban szenvedők T-sejtjeiben fokozottan expresszálódnak az IgA képződést elősegítő citokinek úgy mint az IL-4, IL-5, IL-10 és TGF- β . (8-10) Nemrégiben a $\gamma\delta$ T-sejtek szerepét írták le az IgAN-ban szenvedők fokozott IgA-termelődésének hátterében (11, 12).

IgA MESANGIALIS DEPOZÍCIÓJA

Az IgA-rendszer előbbiekben vázolt eltérései alapján feltételezhető, hogy IgAN-ban a mesangialis lerakódott pIgA1-molekulák főleg a szisztémás (esetleg a tonsillák) IgA-rendszerből származnak és nem a mucosából. A betegek mintegy felében előforduló emelkedett szérumban IgA1-szint önmagában nem magyarázza azok mesangialis lerakódását. Ezt támasztják alá azok a megfigyelések is, hogy sem IgA myelomában, sem HIV/AIDS betegségben – ahol szintén magas a szérumban a polyclonalis IgA-koncentráció – nem alakul ki mesangialis IgA-depozíció és így IgAN sem.

Korábban a mesangialis depozíció okaként a keringő antigén-antitest immunkomplexek passzív kitapadását, vagy mesangialis antigénnel vagy neoantigénnel szembeni autoimmun folyamatokat vagy in situ immunkomplex-képződés lehetőségét vetették fel. Ezen lehetőségek szerepét az IgA mesangialis depozíciójában nem sikerült egyértelműen bizonyítani, ezzel szemben az elmúlt évek kutatásai a nephritogen IgA1-molekulák fizikokémiai eltérése került előtérbe az



2. ábra. IgA1 glikolizációja. A szerin (Ser) és treonin (Thr) aminosavakhoz az N-acetilgalaktózinon (GalNAc) keresztül különböző elrendezésben kapcsolódhat a galaktóz (Gal), illetve sziálsavmolekulák egészségesekben

immunológiai természetű folyamatok helyett (13).

IgA1 GLIKOLIZÁCIÓJA

Mint korábban említettük, az IgA1- és IgA2-molekulák közötti fő különbség a hinge régió megléte vagy hiánya (1. ábra). Az IgA1-molekulák hinge-régiójában található szerin (Ser), illetve treonin (Thr) aminosavakhoz O-kötéssel N-acetil-galaktózamin (GalNAc) kötődik, melyhez a továbbiakban még szialsav, illetve galaktóz (Gal) kapcsolódik különböző elrendezésben (2. ábra). Több munkacsoport, különböző metodikákkal végzett vizsgálatai bizonyították, hogy az IgAN-ban szenvedő betegek szérumban lévő IgA1-molekulák hinge-régiója kevesebb galaktózt, illetve szialsavat tartalmaz, mint az egészségeseké (14, 15). Ennek hátterében a hinge-régió peptidjeiben, illetve a szabályzó gén szekvenciáiban kórosat nem sikerült igazolni. Az GalNAc-hoz a szialsav csatlakozását a szialsav transzferáz, a galaktóz csatlakozását a β -1,3-galaktózil-transzferáz enzim katalizálja (3. ábra). Az utóbbi enzim stabilitásáért egy molekuláris chaperone – ún. Cosmc – a felelős. A β -1,3-galaktózil-transzferáz enzim csökkent aktivitásáról IgAN-ban már vannak adatok, azonban az még kérdéses, hogy ezért az enzim károsodása,

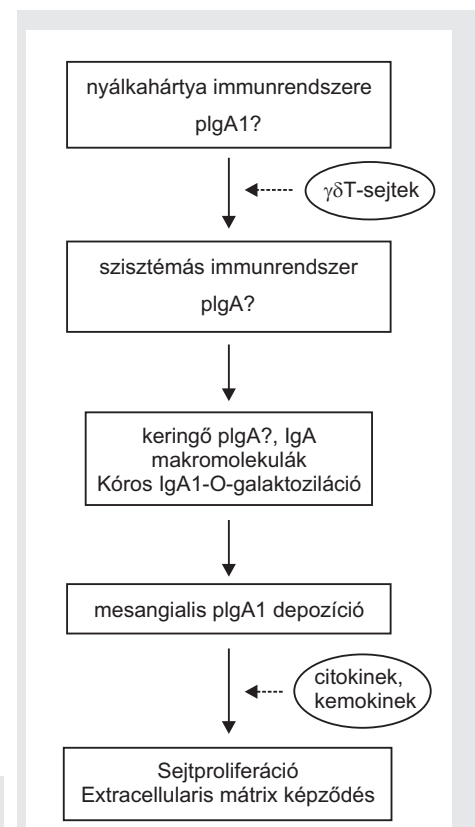
down regulációja vagy esetleg a csökkent Cosmc-aktivitás a felelős (16).

A csökkent glikolizációjú IgA1-molekulák a következő patofiziológiai folyamatokat indíthatják el, melyek egyenként, illetve együtt eredményezhetik a mesangialis IgA1 lerakódását:

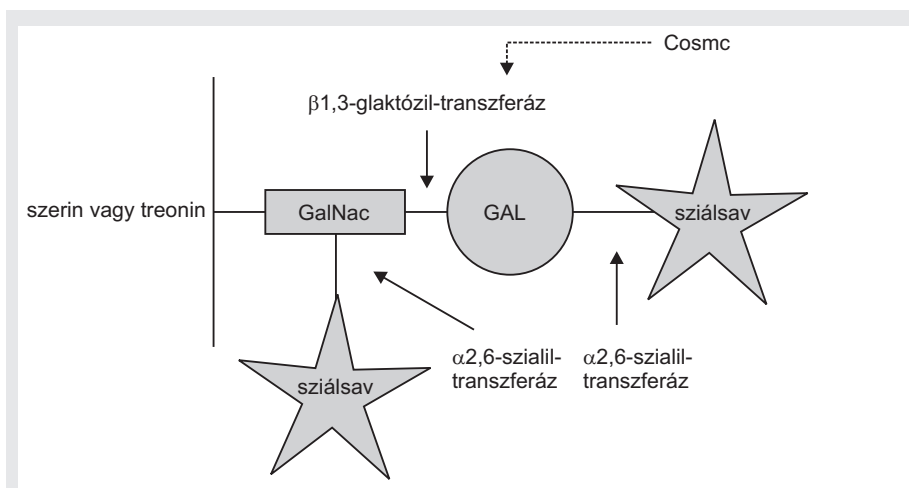
1. A csökkent glikolizációjú hinge-régió epitóppá (autoantigén) válik, és az ellene termelődött IgA- vagy IgG-molekulákkal keringő immunkomplexeket képez.
2. A terminális galaktóz-, illetve szialsavmolekula hiányában az IgA1-molekulák erősebben kötődnek a mesangium extracelluláris mátrixához, illetve nem specifikusan – tehát nem az eddig ismert receptorokon keresztül (CD 89, ASGPR) – a mesangialis sejtekhez.
3. A csökkent glikolizációjú IgA1-molekulák sokkal inkább hajlamosak a makromolekuláris komplexek képződésére.
4. Ezekon kívül feltételezhető, hogy a csökkent glikolizációjú IgA1-nek a keringésből való eliminációja is károsodhat, mivel a csökkent szialsavtartalom miatt kisebb a hepatocyták ASGPR-receptorához való affinitás. Ezen kívül a CD89-receptorhoz való kötődés is csökkenhet, bár ezekről még konkrét adatok nem ismertek.

MESANGIALIS IgA1-DEPOZÍCIÓ ÉS A GLOMERULONEPHRITIS KIALAKULÁSÁNAK KAPCSOLATA

A mesangialis sejtekben az IgA1-molekulák fentebb részletezett fizikokémiai változásai miatt lerakódhatnak, illetve a mesangialis sejtek esetleg eddig még nem ismert receptorokon (CD71?) keresztül kötik meg a kóros IgA1-molekulákat (17). Az eddig ismert IgA-receptorok (CD89, ASGPR) az eddigi vizsgálatok szerint



4. ábra. Az IgA-nephropathia patogenezise. A nyálkahártyák plgA1-termelése csökken, a csontvelő és a tonsillák plgA1-termelése kompenzatorikusan fokozódik. A keringő plgA1-molekulák glikozilációja a β -1,3-galaktózil-transzferáz enzim csökkent aktivitása miatt károsodik. A csökkent glikolizációjú IgA1-molekulák többféle kedvezőtlen patofiziológiai folyamat elindításán keresztül vezethetnek a plgA1 fokozott mesangialis lerakódásához. Az ábra jobb oldalán körökben feltüntetett tényezők valószínűleg hozzájárulnak ehhez a folyamathoz, de pontos szerepük még nem tisztázott



3. ábra. IgA1 hinge-régió szintézisében részt vevő enzimek

IgAN-ban nem expresszálódnak a mesangiumsejtek felszínén (18).

In vitro a mesangialis sejtekhez kötődő IgA1-tartalmú immunkomplexek proinflammatorikus hatást váltanak ki. Citokin, kemokin, növekedési faktor aktivitást okoznak és ezáltal sejtproliferációhoz, illetve fokozott

extracellularis mátrix képződéshez vezetnek (19).

Az elmúlt évtizedben jelentős előrelépés történt a mesangialis IgA-lerakódás patofiziológiájának megértésében, melynek kulcslépéseit a 4. ábrán foglaltuk össze. Az IgA immunrendszer különböző szintű eltérései alapján

úgy tűnik, hogy több mechanizmus együttesen felelős az IgAN kialakulásáért. Újabb vizsgálatok szükségesek az IgA-immunrendszer és az IgAN kórtanának mélyebb megismeréséhez és az erre felépíthető specifikus terápia kidolgozásához.

IRODALOM

1. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:227-237.
2. Floege J, Burg M, Kliem V. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation: not a benign condition. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1933-1935.
3. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J: Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy. *J Clin Immunol* 2001; 21:310-27.
4. van Egmond M, van Garderen E, van Spriel AB, et al. FcαRI-positive liver Kupfer cells: reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity. *Nat Med* 2000; 6:680-685.
5. Rifai A, Fadden K, Morrison SL, Chintalacharuvu KR. The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake of human immunoglobulin (Ig)A1 and IgA2 isotypes. *J Exp Med* 2000; 191:2171-2182.
6. Feehally J, Allen AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999; 150:91-98.
7. Feehally J, Beattie TJ, Brenchley PE, Coupes BM, Mallick NP, Postlethwaite RJ. Sequential study of the IgA system in relapsing IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1986; 30:924-931.
8. de Caestecker MP, Bottomley M, Telfer BA, Hutchinson IV, Vose BM, Ballardie FW. Detection of abnormal peripheral blood mononuclear cell cytokine networks in human IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1993; 44:1298-1308.
9. De Fijter JW, Daha MR, Schroeijers WE, van Es LA, Van Kooten C. Increased IL-10 production by stimulated whole blood cultures in primary IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1998; 111:429-434.
10. Lai KN, Ho RT, Lai CK, Chan CH, Li PK. Increase of both circulating Th1 and Th2 T lymphocyte subsets in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1994; 96:116-121.
11. Olive C, Allen AC, Harper SJ, Wicks AC, Feehally J, Falk MC. Expression of the mucosal gamma delta T cell receptor V region repertoire in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 1997; 52:1047-1053.
12. Toyabe S, Harada W, Uchiyama M. Oligoclonally expanding gammadelta T lymphocytes induce IgA switching in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 2001; 124:110-117.
13. Smith AC, Feehally J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pathogenesis of IgA nephropathy. Springer Semin Immunopathol* 2003; 24:477-493.
14. Hiki Y, Tanaka A, Kokubo T, et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:577-582.
15. Allen AC. Methodological approaches to the analysis of IgA1 O-glycosylation in IgA nephropathy. *J Nephrol* 1999; 12:76-84.
16. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993; 104:172-182.
17. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med.* 2001; 194:417-25.
18. Leung JC, Tsang AW, Chan DT, Lai KN. Absence of CD89, polymeric immunoglobulin receptor, and asialoglycoprotein receptor on human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:241-9.
19. Duque N, Gomez-Guerrero C, Egido J. Interaction of IgA with Fc alpha receptors of human mesangial cells activates transcription factor nuclear factor-kappa B and induces expression and synthesis of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and IFN-inducible protein 10. *J Immunol* 1997;159:3474-3482.

Daganatos gyermekek vesekárosodása. A kivizsgálás, a megelőzés és a kezelés lehetőségei

*Acute and late nephrotoxicity in childhood cancer.
Assessment, treatment and prevention*

Bárdi Edit, Bobok Ildikó, Kiss Csongor

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Gyermekklinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):162–170.

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők a gyermekkori malignus betegségek és azok kezelése során fellépő, vesét érintő elváltozások okait, valamint a prevenció és a kezelés lehetőségeit tekintik át.

A vese károsodása daganatos infiltráció, a tumor vizeletelvezetési akadályt okozó hatása, hypovolaemia, tumorlysis szindróma (TLS), nephrectomia, irradiáció, cytostaticumok és egyéb nephrotoxikus gyógyszerek alkalmazása következtében jöhet létre. A cytostaticumok közül a platinaszármazékok, a methotrexat, az alkiláló ágensek és az antraciklin antibiotikumok nephrotoxicitása a legszámottevőbb.

A glomerularis filtrációs ráta, a proximalis, valamint distalis tubulus funkciók megítélése céljából, a cystatin C módszert, az N-acetil-béta-glükózaminidáz aktivitás és a microalbuminuria meghatározását, valamint a szérum és a vizelet ozmotikus koncentrációjának egyidejű mérését ajánlják. A képkötő eljárások a kórismezés, a reziduális és recidív tumor kimutatása szempontjából hasznosak, emellett hozzájárulnak a vesefunkció pontosabb megítéléséhez.

A prevenció és terápiás eljárások közül a legtöbb, evidencián alapuló ajánlás a TLS megelőzésére és kezelésére vonatkozik. A TLS okozta morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében a „standard” allopurinol-hiperhidrációs kezelés mellett a magas rizikójú betegekben bevezetésre került a rekombináns urát-oxidáz. A cytostaticumok által kiváltott vesekárosodás prevenciójában a specifikus antidotumok mellett fontos az erőteljes hidrálás és a vizelet-pH optimalizálása. Tekintettel arra, hogy a platina és antraciklinszármazékok oxidatív stresszt előidézve károsítanak, ígéretes terápiás lehetőségeket kínálnak az antioxidáns szerekkel folytatott klinikai, preklíniai és állatkísérletek. A kialakult vesekárosodás terápiájában az antioxidánsok mellett az angiotenzin konvertáló enzim gátlóknak, a gondosan megválasztott diureticus kezelésnek és az eritropoetinnek lehet szerepe.

Kulcsszavak: nephrotoxicitás, prevenció, terápia, cytostaticumok, irradiáció, TLS

ABSTRACT During the last decades, the prognosis of childhood cancer has substantially been improved. Therapy designed for patients with poor prognosis has become increasingly aggressive carrying an increased risk of acute and long-term nephrotoxicity. Therefore, attempts for their prevention gain an ever increasing importance. Here we summarize the nephrotoxic sequelae of childhood cancer as well as their prevention and treatment.

Renal origin or renal parenchymal infiltration of the tumor, nephrectomy, tumor lysis syndrome (TLS), hypovolemia, irradiation, cytostatic and supportive therapy, each, may result in impaired renal function. Among cytostatic drugs, platinum derivatives, methotrexate, cyclophosphamide and ifosfamide and anthracyclin antibiotics have been associated with significant nephrotoxicity. On the course of chemotherapy with the above agents, glomerular and tubular function should be carefully monitored.

According to data from the literature and personal experiences, the cystatin C assay, assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity, microalbuminuria and serum/urine osmolality can be advised as appropriate and cost-effective methods for characterizing renal function.

Levelezési cím:

Dr. Bárdi Edit
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: editbardi@hotmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A vesekárosodás kóreredete

A vese tumoros infiltrációja

Tumorlysis szindróma

A vesék sugárkárosodása

A cytostaticumok vesekárosító hatása

A szupportív kezelés vesekárosító hatása

Vizsgálati protokoll

A megelőzés és a kezelés lehetőségei

Konklúzió

Irodalom

A munka az Egészségügyi és Családügyi Minisztérium Egészségügyi Tudományos Tanácsa (ETT) No. 225 számú pályázata, a „Leukaemiás gyermekekért”, valamint a „Remény a leukaemiás gyermekekért” alapítványok támogatásával készült.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondunk Dr. Balla József tanár úrnak (DEOEC I. Belklinika, Nephrológiai Tanszék) a kézirat kritikus áttanulmányozásáért.

Evidence-based studies indicate the efficacy of vigorous hydration, alkalization, oral allopurinol and, more recently, urate oxidase in prevention and management of TLS. In addition, hydration and urinary alkalization, together with agent-specific nephroprotective drugs, proved to be useful in the prevention of chemotherapy-related nephrotoxic side effects. The spectrum of nephroprotectants includes diuretics, antioxidant agents, angiotensin converting enzyme inhibitors and erythropoietin.

Key words: nephrotoxicity, prevention, therapy, cytostatics, irradiation, TLS

BEVEZETÉS

A gyermekgyógyászati hematológia, onkológia a XX. század utolsó harmada orvostudományának egyik sikertörténete. A biológiai alapismertetek bővülésének, a diagnosztikus és terápiás lehetőségek fejlődésének eredményeképpen a korábban csaknem kivétel nélkül fatális gyermekkori rosszindulatú daganatos betegségek az esetek többségében gyógyíthatóvá váltak (1). Az Egyesült Államokban ezeknek a gyermekeknek a visszaesésmentes 5 éves túlélési ideje megközelíti a 70%-ot, a gyógyultak prevalenciája a 15–45 év közötti életkorú fiatal felnőttek csoportjában 1:1000 volt 1990-ben, és ennek az aránynak a négyszereződése (1:250) várható 2010-ben (1, 2).

Az észak-amerikai, nyugat-európai mutatókhoz hasonló adatok jellemzik a magyar gyermekbetegek helyzetét is. A kedvező túlélési statisztika eltér az egyes kórképekben, így például Wilms-tumorban (WT) 95% feletti, míg IV. stádiumú neuroblastomában 20% alatti a gyógyulási arány (3). Az életét, életminőségét nemcsak a daganat progressziója, hanem a cytostaticus, az irradiációs, a sebészi, sőt a szupportív kezelés mellékhatásai is veszélyeztetik. A mellékhatások a beteg minden szervét, szervrendszerét érinthetik. Dolgozatunkban a gyakorisága és súlyossága miatt egyaránt jelentős nephrotoxicitás kórereditét, megelőzésének és kezelésének módszereit tekintjük át.

A VESEKÁROSODÁS KÓREREDETE

A VESE TUMOROS INFILTRÁCIÓJA

Nyilvánvaló a vesekárosodás eredete, ha a rosszindulatú daganatos be-

tegség magából a veséből indul ki, vagy involválja a szervet. A daganatos érintettség következtében részben, vagy teljes egészében sérül a kiválasztó funkció. A sérült vesét részben a neoplasticus folyamat kontrollja érdekében, részben a károsodott működés miatt gyakran el kell távolítani.

Az esetek többségében unilateralis nephrectomia történik a gyermekkor ötödik leggyakoribb daganatos elváltozása, a WT, illetőleg egyéb gyermekkori vesedaganatok esetében. A nem veséből kiinduló daganatok közül a mellékvese eredetű neuroblastoma gyakran *per continuitatem* terjed rá az azonos oldali vesére. A nephrectomiát követő ellenoldali kompenzáló hypertrophia, hiperfiltrációs károsodás következtében a glomerulusfunkció késői beszűkülését idézheti elő (4). Amennyiben a daganat mindkét vesét érinti, úgy mindkét vese csonkolása, akár bilaterális nephrectomia elvégzése is szükségessé válhat. Különösen azokban az V. stádiumú WT-ok esetében jön szóba az amerikai munkacsoport (NWTSG) újabb eredményei alapján ez utóbbi beavatkozás, természetesen a hemodialízis kezelés bevezetésével párhuzamosan, amelyekben a kétoldali daganat Dany–Drash- vagy WT-aniridia szindróma részeként lép fel (5).

Leukaemiában a vesék gyakran infiltráltak, azonban megnagyobbodásuk többnyire csak képalkotó eljárásokkal észlelhető, tünetet ritkán okoznak. A típusos manifesztációs tünetekhez non-Hodgkin-limfoma (NHL) esetén glomerulonephritis, Hodgkin-kórban glomerulonephritis, nephrosis-szindróma is társulhat (6). Ritkán az NHL akut veseelégtelenség képében jelentkezik (7). Bármilyen eredetű, akár kis méretű, a hasüregben, a retroperitoneumban vagy a kismenden-

cében növekvő daganat vizeletelvezetési akadályt, obstructív uropathiát okozhat (8).

TUMORLYSIS SZINDRÓMA

Nagytömegű sejt gyors, spontán, illetőleg radio- vagy cytostaticus terápia hatására bekövetkező pusztulása életveszélyes szövödmény kialakulásához, tumorlysis szindrómához (TLS) vezethet. Elsősorban magas malignitású akut lymphoid leukaemiában (ALL) és NHL-ben, különösen ezeknek a folyamatoknak az érett B-sejtes formában (Burkitt-lymphoma/leukaemia) kell a hyperphosphataemia, hyperkalaemia, hypokalaemia és hyperurikaemia együttesével jellemzett TLS fellépésével számolnunk (9). A TLS részjelenségeként fellépő hyperurikaemiás nephropathia hemodialízist igénylő akut veseelégtelenséghez (AVE) vezethet, míg a megelőzésben használatos allopurinol a prekursor metabolit felhalmozódása révén xantin-nephropathiát idézhet elő.

A VESEK SUGÁRKÁROSODÁSA

A posztirradiációs nephropathia szubakut vagy késői típusú lehet. A szubakut forma az irradiáció után 6–12 hónappal jelentkezik hypertonia, oedema, proteinuria tüneteivel. A vesék 24 Gy-t meghaladó besugárzása esetén AVE is kialakulhat. A késői forma 2–7 évvel a sugárkezelés után hypertoniaként manifesztálódik. Az irradiáció patomechanizmusát nem ismerjük pontosan: a vese kis ereiben és a glomerularis arteriolákban az arteriosclerosisban észlelt szöveti képhez hasonló obliteratív endothelialis elváltozások mutathatók ki. A sugárkezelés és a kemoterápia együttes alkalmazása 16–18 Gy-re csökkenti a vese sugárkúszóbét. Különösen érzékeny a vese, ha a sugárhatás – 14–15 Gy dózisban – a nephrectomiát követő kompenzáló hypertrophia kialakulása idején éri a megmaradt szervet (10).

A CYTOSTATICUMOK VESEKÁROSÍTÓ HATÁSA

A cytostaticumok közül a platina-származékok, a methotrexat (MTX),

az alkiláló ágensek, illetőleg az antraciklinszármazékok alkalmazásával hozható összefüggésbe vesekárosodás. Ezek közül a platinaszármazékokat tartjuk a leginkább nephrotoxikus ágenseknek. Közülük a cisplatin a legjobban tanulmányozott szer. A vese-működés beszűkülése a cisplatin kumulatív dózisától és az alkalmazási sémától függ (11). Leggyakrabban a proximalis tubulus S3-szakaszának distalis része károsodik, de érintett lehet a teljes distalis nephron is. A cisplatin különösen alacsony kloridszintű környezetben, így a sejt belsejében, reaktív oxigén intermedierek képzése révén fejt ki toxikus hatását (12). A glomerularis filtráció csökken, a plazma kreatininkoncentrációja emelkedik. Oliguria többnyire nem alakul ki. A vizelettel történő magnézium-vesztés miatt hypomagnesaemia alakul ki a betegek nagyobbik hányadában (13). A vizelet isostenuriás. A koncentrációs képesség beszűkülése a Henle-kacs vagy a gyűjtőtubulusok károsodását tükrözi. Szöveti vizsgálatokkal akut tubularis necrosist és atrophiat figyelhetünk meg. Újabb állatkísérletes adatok szerint a cisplatin által előidézett akut veseelégtelenség során szignifikánsan csökken a proximalis tubulussejtek anyagcseréje. Az akut veseelégtelenséget előidéző cisplatin-kezelés hatására szignifikánsan csökken a mitochondriális közép-láncú acil-CoA-dehidrogenáz (MCAD), valamint a piruvát-dehidrogenáz komplex (PDC) kifejeződése és aktivitása, egyidejűleg fokozódik a piruvát-dehidrogenáz kináz-4 (PDK4) mRNS és fehérje szintézise. A génexpressziós mintázat és a következményes enzimaktivitás változások egészben kivédhetők a peroxisomális proliferátor-aktivált receptor-alfa (PPAR) agonista ligandumának alkalmazásával (14). A veseelégtelenség hirtelen vagy fokozatosan alakulhat ki, akár több hónappal a kezelés elhagyása után. A cisplatin által okozott késői, maradandó vesekárosodás mértékére vonatkozó irodalmi adatok ellentmondások, több szerző interstitialis fibrosist, tubularis basalmembran megvastagodást és vesecystaképződést írt le (15). A szer nephrotoxicitását az ifosfamid potenciálja (16). Bleomycinnel együtt ad-

va thromboticus microangiopathia léphet fel közvetlen vascularis károsodás és másodlagos trombocytaktiválódás következtében (17). Előzetes vizsgálatok szerint a carboplatin kezelés károsítja a vesét mint a cisplatin, mert kevésbé kifejezett a lipidperoxidációt okozó hatása és kevésbé akkumulálódik a tubulussejtekben (18).

Az MTX-kezelés súlyos akut veseelégtelenséghez, a glomerularis filtráció, valamint a tubularis funkciók csökkenéséhez vezethet, azonban az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak. *Abelson és munkatársai* a MTX-kezelést követően csökkent kreatinin- és inulin-clearance-értékeket találtak (19). *Koch Nogueira és munkatársai* olyan osteosarcomás tartós túlélő betegek vese-funkcióját vizsgálták, akik nagy dózisú MTX-, ifosfamid- és cisplatin-kezelésben részesültek, és glomerularis károsodást nem, csak enyhe tubulusfunkció-zavart tudtak kimutatni (20). Saját tapasztalataink és az állatkísérletes adatok is alátámasztják azt a tényt, hogy az MTX toxicitását az alacsony glomerularis filtráció fokozza, tekintettel arra, hogy a vesén át kiürülő gyógyszerről van szó (21). Az alacsony filtráció miatt elhúzódóan magas MTX-szintek egyrészt tovább rontják a megromlott vese-funkciót, másrészt hozzájárulnak a magas MTX-szint által létrehozott egyéb mellékhatások, így a myelotoxicitás és mucositis létrejöttéhez. Magas gyógyszer-szintet „harmadik folyadék-térben” (pleuralis folyadék, hygroma) felhalmozódó MTX is okozhat (22). A betegek alapos fizikális vizsgálata, szükség esetén kiegészítő képalkotó eljárások elvégzése, a glomerularis filtrációs ráta (GFR) meghatározása a kezelés előtt és a gondos ellenőrzés a kezelés alatt megakadályozhatja az MTX súlyos, életveszélyes vese- és egyéb mellékhatásait (23).

Az alkilálószer, így az ifosfamid és a cyclophosphamid elsősorban tubularis károsodást (aminosav-, elektrolit-, glükózürítés, foszfátdiabetes) akár komplex Fanconi-szindrómát és csonttritkulást okoznak az esetek 10–40%-ában (24, 25), de késleltetett megjelenésű és progrediáló glomerularis funkció beszűkülését is leírták (26). Az 1–5%-ban kialakuló Fanco-

ni-szindróma prognózisa rossz. Noha a károsodás ritkán torkollik végstádiumú veseelégtelenségbe, regressziót csak kivételes esetekben észleltek. A májban az ifosfamid lassan, a cyclophosphamid gyorsabban metabolizálódik, ezért ifosfamid-kezelés esetén több, a vesetoxicitásért felelős klór-acetaldehid képződik (27). Az ifosfamid nephrotoxicitása annál kifejezettebb, minél nagyobb a kezelés során alkalmazott kumulatív dózis és minél fiatalabb a beteg. A mellékhatásokat fokozzák az egyidejű platinakezelés és az előzetes nephrectomia (15, 28). Az igen jellegzetes és gyakori mellékhatásként, a hólyagnyálkahártya toxikus károsodása következtében fellépő haemorrhagiás cystitist az alkiláló ágensek metabolizmusa kapcsán képződő akrolein idézi elő (21).

A nephrotoxicitás szempontjából legkevésbé tanulmányozott antraciklinszármazékok (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantron) komplexet képeznek a vassal, így a Fenton- és Haber–Weiss-reakciók útján reaktív oxigén intermedierek képződéséhez vezetnek. A következményes lipidperoxidáció sejtmembrán-károsodást és sejtnecrosist idéz elő (29). A vesében mind a glomerulusok, mind a tubulusok necrosist, valamint a stroma fibrosist leírták (30). A szakirodalomban eddig közzétett megfigyelések alapján nem alkothatunk pontos képet sem az antraciklin-nephrotoxicitás incidenciájáról, sem annak mértékéről. Saját tapasztalataink szerint a gyermekbetegek többségében kimutatható a proximalis tubulusfunkció mérsékelt átmeneti romlása. Daganatos betegségből gyógyult tartós túlélők esetében azonban nem tapasztaltunk antraciklin-kezeléssel összefüggő késői vese mellékhatásokat (31).

A tüdőfibrosist okozó mellékhatásáról közismert bleomycin ritkán thromboticus microangiopathiát is előidézhet. A szert a gyermekonkológiai gyakorlatban más nephrotoxikus cytostaticumokkal, így cisplatinnal, carboplatinnal, doxorubicinnel, illetőleg ifosfamiddal együtt alkalmazzák, így akut és krónikus nephrotoxicitásba játszott szerepe további vizsgálatokat igényel (17) (1. táblázat).

1. táblázat

A citosztatikumok vesekárosító hatásának helye és mechanizmusa és a prevenció lehetőségei

<i>Citosztatikum neve</i>	<i>Vesekárosítás helye és mechanizmusa</i>	<i>Prevenció és terápiás lehetőségek</i>
Platinaszármazékok		
Cisplatin	Proximalis tubulus S ₃ (SeMg ↓), Henle-kacs (koncentrációs képesség ↓) • DNS-károsítás • Anyagcsere ↓ • Lipidperoxidáció	• Hidrálás • Hypertoniás oldatok • Amifostine • Cave: ifosfamid, bleomycin
Carboplatin	Kevésbé toxikus, mint cisplatin, de hatása azonos	Mint cisplatin
Methotrexat	Akut veselégtelenség, késői tubulusfunkció-károsodás	• Kezelés előtt 3. folyadékterek felderítése, metilén-terahidrofolát redukáz polimorfizmus, vesefunkció ellenőrzése • Hidrálás • Alkálizálás • Leukovorin, karboxipeptidáz G, • Plazmaferézis
Alkilálószer		
Ifosfamid	Tubularis károsodás (aminosav, elektrolit, glükózürítés, foszfát-diabetes), Fanconi-szindróma, csonttritkulás, progrediáló glomerularis funkció romlás	• Hidrálás • MESNA, acetil-cisztein • Kumulatív dózis csökkentés • Cave: fiatal életkor, platinaszármazékok
Cyclophosphamid	Kevésbé toxikus, mint az ifosfamid	Mint ifosfamid
Antraciklinszármazékok		
daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantron	Proximalis tubulus károsodás, lipidperoxidáció	• Hidrálás • Dextrazoxan

A SZUPPORTÍV KEZELÉS VESEKÁROSÍTÓ HATÁSA

Számos egyéb, az onkológiai gyakorlatban, esetleg éppen a szupportáló kezelés során alkalmazott gyógyszer vesekárosító hatása ismert. Így az allopurinollal szemben, amelyet kiterjedten használunk a TLS megelőzésére, akár AVE-t előidéző hiperszenzitivitási reakció alakulhat ki (32). A neutropeniás periódusban alkalmazott antibiotikumok és antifungális szerek közül az amoxicillin, az aminoglikozidok, a carbapenemek, a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) és az amphotericin B károsíthatják a vesét (33-36). Az eltérő patomechanizmus ellenére a fenti gyógyszerek szövetileg a nitrofurantoin-nephropathiához hasonló akut tubulointerstitialis nephritist idézhetnek elő (37). Az

aminoglikozidok hatására ezen túl magnéziumvesztés és következményes hypomagnesaemia jön létre, de AVE is bekövetkezhet (36, 38, 39). A carbapenemek a lipidperoxidáció serkentése és a sejtlégzés egyidejű gátlása révén akut proximalis tubularis necrosist okozhatnak (35). ALL-es betegek TMP-SMZ kezelése során metabolikus acidosist, renalis bikarbonátvesztést és növekedési retardációt észleltek (34). Az amphotericin B nephrogen diabetes insipidust okozhat (33). Az intravénás immunglobulin-kezelés ritkán cryoglobulinaemiás vasculitisszel társulhat (40).

VIZSGÁLATI PROTOKOLL

A veseelváltozások korai észrevétele kulcsfontosságú a késői mellékhatások

megelőzése, illetőleg hatékony kezelése szempontjából. Ezért érzékeny, minden gyermekonkológiai osztályon könnyen kivitelezhető, költség-hatékony módszerek alkalmazására van szükség.

A GFR meghatározásra gyermekkorban több módszer áll rendelkezésre. A nephrologiai szakirodalom úgynevezett „gold standard” módszernek tekinti az inulin-clearance-t, valamint az iohexol, a ^{99m}Tc-DTPA (dietilén-triamin-pentaecetsav) és ⁵¹Cr-EDTA izotópos módszerekkel mért glomerularis filtrációs rátát. Egyszerű kivitelezhetőségük miatt elterjedtek a cimetidin-szedéssel módosított kreatininclearance-, a testhosszból és szérumból kreatininértékből különféle képletekkel számított kreatininclearance-k mérése is (41). Az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján a cystatin C (cysC) módszert ajánljuk (42). A cysC 13,2 kDa molekulatömegű fehérje, amelyet a szervezet valamennyi magvas sejtje termel, szabadon filtrálódik, nem reabszorbeálódik és nem szekretálódik. Szérumkoncentrációja, ellenében a kreatininével, nem függ sem az izomtömegtől, sem a nemtől, sem az életkortól, sem a testmagasságtól. A GFR meghatározásához elégséges az egyszeri vérévételből kivitelezhető pontos turbidimetriás vagy nephelometriás koncentrációmérés, nem szükséges a gyermekkorban sok technikai nehézségbe ütköző 24 órás vizeletgyűjtés (43, 44). A GFR beszűkülése mellett a glomerulusfunkció károsodását jelzi a glomerularis proteinuria. Az aktív daganattal ellátott kezelés idején legalább heti rendszerességgel, remisszióban az egyéb ellenőrzésekkel együtt elvégezzük a rutin vizeletvizsgálatot. Amennyiben proteinuriát észlelünk, 24 órás gyűjtött vizeletmintából határozzuk meg a fehérjeürítés mennyiségét, elektroforézissel annak minőségét. A fehérjeürítés mennyiségét a 24 órás gyűjtött vizeletben található totál protein, IgG, albumin, béta₂-mikroglobulin mennyiségének nephelometriával (BN 100 nephelometer, Dade Behring, Marburg, Germany) történő meghatározásával vizsgáltuk. A fehérjeürítés minőségét lecentrifugált, 1/50 térfogatra koncentrált vizeletben agaróz gélen (Vivaspin, Vivascience,

Hannover, Germany) Hydrasis félautomata elektroforézis készülékkel (Sebia, Lisses, France) vizsgáltuk. Szelektív glomerularis proteinuria esetén csak albumin, míg nonszelektív glomerularis proteinuria esetén az albumin mellett csekély mennyiségben nephelometriával IgG mérhető, míg elektroforézis során gamma-globulin is ábrázolódik. Tubularis proteinuria esetén döntően nagy molekulású IgG mérhető nephelometriával a vizeletben, albuminuriát csak csekély mértékben tudunk kimutatni.

A proximális tubulusok károsodását a tubulushámsejtekben termelődő enzimek és más tubularis fehérjék fokozott ürítése jelzi. A kefeszegélyben fejeződnek ki az alanin-aminopeptidáz, a leucin-aminopeptidáz, a gamma-glutamyl-transzferáz, a laktát-dehidrogenáz és az endopeptidáz 24.11. Lizoszomális enzimek az N-acetil-beta-D-glükózaminidáz (NAG), a lizozim, az arilszulfatáz A, a beta-glükuronidáz és a fruktóz-1,6-biszfoszfátáz. A proximális tubulusokban reabszorbeálódik a beta₂-mikroglobulin és a retinolkötő fehérje. Egyszerű, pontos, jól reprodukálható módszerként ajánljuk a vizelet NAG-aktivitásának meghatározását (31, 44). A meghatározott NAG-értéket a vizelet kreatininszintjéhez normalizáljuk. Az így mikromol/min/mmol dimenzióban kapott NAG-indexet (NAG_i) az életkorfüggő normáltartományhoz viszonyítva, relatív NAG-értékéhez jutunk (45). A korábban a proximális tubulusfunkció jellemzésére, 24 órás gyűjtött vizeletmintából meghatározott microalbuminuria mértékét a glomerularis károsodás is befolyásolja. A tényt a microalbuminuria értékelése kapcsán figyelembe kell venni (46). A distális tubulus funkció monitorozása nehezebb feladat. A szérumban Astrup-, elektrolitmérések félrevezetőek lehetnek a vesefunkciót illetően, tekintettel arra, hogy a cytostaticus kezelés során nagy mennyiségben pótoljuk a bikarbonátot és az elektrolitokat. A vizelet-elektrolit-ürítés mérése a vizeletgyűjtés pontatlansága miatt nem megbízható. Ugyanilyen okok miatt nehezen standardizálható a foszfátclearance és a pontos cukorürítés meghatározása is. A foszfátclearance mértékét a multi-

2. táblázat

Ajánlás a vesekárosodás kivizsgálására a cytostaticus kezelés során

<i>A vesekárosodás helye</i>	<i>Monitorozás lehetőségei</i>
Glomerularis funkció	Cystatin C, szérumkreatinin (Counahan-képlet)
Proximális tubulus funkció	NAG _i (N-acetil-beta-D-glükózaminidáz index; mikromol/min/mmol)
Distális tubulus funkció	Szérumban, és vizeletben oszmolaritás (szérumelektrolitok)
Proteinuria mennyisége	Vizeletalbumin, vizelet totál protein, beta ₂ -mikroglobulin
Proteinuria minősége	elektroforézis

faktoriális kórereditű fokozott csontlebonthatás is jelentősen befolyásolja. Saját tapasztalataink alapján a cukorürítés tartós megjelenése nehezen befolyásolható és csaknem irreverzibilis vesekárosodást jelez. A distális tubulus funkció pontos mérésének az eszköze az éjszakai vízmegvonás utáni reggeli első vizelet fajsúly és oszmolaritás párhuzamos mérése illetőleg a 8-deamino-arginin-vazopresszin- (DDAVP) próba. Mindezek nehezen kivitelezhetők a cytostaticus kezelés során alkalmazott 3000–4500 ml/m² folyadékforgalom mellett. Irodalmi adatok alapján használható a Tamm–Horsfall-glikoprotein-, valamint a vizeletammónia-meghatározás is (47, 48) (2. táblázat).

A MEGELŐZÉS ÉS A KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

A daganatos betegség nephrologiai szövődésményei közül napjainkra leggyakrabban az életveszélyes TLS megelőzését és kezelését sikerült megoldani. A múlt század 60-as éveinek eredménye a szindróma megelőzésének „standard” protokollja. A ma is érvényes módszer elemei az erőteljes hidrállás, a vizelet alkalizálása és allopurinol orális adagolása. Az erőteljes hidrállás (3000–4500 ml/m²/die) a filtrátum áramlásának növekedése révén csökkenti az urát, a foszfát és a kalcium kikristályosodásának a lehetőségét, vesekő kialakulását (49). A vizelet pH-értékét 6,5 és 7,0 közé állítjuk, hiszen az ennél savanyúbb vegyhatású közegben a húgysav, a lúgosabb vegyhatásúban a foszfát és a xantin csapódhat ki. Az erőteljes alkalizálás miatt kiemelt figyelmet kell fordítani a

hypocalcaemiás epizódokra, mivel csökken az ionizált kalcium szintje. Az allopurinol gátolja a xantin-oxidázt, ezáltal a húgysavképződést. Nem segíti elő azonban a preformált húgysavnak sem az átalakítását, sem a kiválasztását. További hátránya, hogy a prekursor metabolit, a xantin felszaporodását előidézve xantin-nephropathia kialakulására hajlamosít. Hatása 24–48 óra alatt válik teljessé, ezért késleltetnünk kell a kemoterápiás kezelés bevezetését, vagy mérsékelnünk kell a kezdeti dózisintenzitást. A „standard” TLS-profilaxis hátrányai ellenére mind az irodalmi adatok, mind saját tapasztalataink szerint hatékony módszer: alkalmazása esetén az ALL-s betegek mintegy 4%-a, a Burkitt-lymphomás betegek 10–40%-a szorul hemodialízisre (50).

Új lehetőséget képvisel a TLS megelőzésében és kezelésében az urát-oxidáz, amelynek nem rekombináns formája az 1990-es évek elejétől áll rendelkezésre. Az enzim a húgysavat a vízben lényegesen jobban oldódó, így könnyebben kiválasztható allantoinná alakítja. Az *Aspergillus flavus*-ból előállított készítménnyel a hemodialízis szükségességét 2% alá lehetett csökkenteni. A készítmény alkalmazása kapcsán ritkán, de súlyos formában fellépő allergiás reakciók megelőzése érdekében vezették be a klinikai gyakorlatba az urát-oxidáz rekombináns formáját. A szer nemcsak a TLS megelőzésében, hanem annak kezelésében is igen hatékonynak bizonyult (51). A rekombináns urát-oxidázzal (rasburicase) folytatott fázis IV tanulmány kapcsán a hazai gyermekonkológiai hálózat munkatársai is jó tapasztalatokat szereztek (52).

Az erőteljes hidrállás és a vizelet alkalizálása nemcsak a TLS prevenciójára alkalmas módszer. A magas folyadékforgalom hatékonyan gátolja a cytostaticumok felvételét a tubulus hámsejtekbe, így az akut és krónikus nephrotoxicitás megelőzésének is alapvető eleme. A platinavegyületek vesekárosító hatása csökkenthető a gyógyszer hypertóniás oldatban történő beadásával, ugyanis a magas klorid-koncentráció csökkenti a reaktív intermedierek képződését (53). A jelentős folyadékbevitel, a hiperozmoláris folyadékpótlás miatt a betegek egyidejű diureticus terápiára szorulnak. Erre a célra az ozmotikus diureticumok felelnek meg, mivel a kacs-diureticumok hatására a kálium, a kalcium és a magnézium ürítése, a tiazid diureticumok hatására a magnézium és a kálium kiválasztása fokozódik (54). A platinaszármazékokkal folytatott kezelést követő, akár évekig fennálló magnézium-vesztés, valamint a következményes hypomagnesaemia, hypokalaemia és metabolikus alkalosis esetén a magnéziumpótlás önmagában tünetmentessé teheti a betegeket, nincs szükség egyidejű káliumpótlásra, tekintettel arra, hogy a vesetubulusban a fenti ionok kapcsolatosan transzportálódnak. A magnézium *per os* készítményként rosszul szívódik fel, súlyos tünetek esetén parenteralis pótlásra is szükség lehet. Újabb adatok szerint a húgyhajtók alkalmazása és a tubularis károsodás miatt gyakori hypokalaemia következetes rendezése csökkenti a következményes interstitialis fibrosis kialakulásának valószínűségét, illetőleg a súlyosságát (55) és megakadályozza az arrhythmia létrejöttét (56). Az aldosteron – hypokalaemiát okozó hatása mellett – több támadásponton keresztül képes fibrosist előidézni: egyrészt a mineralokortikoid-receptorokkal történő interakció révén az endothel-diszfunkciót és a thrombosishajlamot serkenti, csökkenti az erek tágulékonyosságát és növeli a baroreceptorok funkcióját. Másrészt növeli az angiotenzin-II szervkárosító hatását, amelyet sem angiotenzinkovertáló enzim (ACE), sem ACE-receptor-gátlókkal nem lehet teljes mértékben kivédeni a rebound hatás miatt (57). Az MTX tubularis kicsapódását a vizelet vegy-

hatásának pH 5-6 közé történő beállításával akadályozhatjuk meg. Az aktuális gyógyszer szint függvényében alkalmazott tetrahidrofolsav- (kalciumfolinát) adással a szer nephrotoxicitása is csökkenthető (19). Toxikus MTX-szint esetén, plazmaferézis vagy karboxipeptidáz G₂ kezelést kell alkalmaznunk (21, 58). Az amphotericin B által előidézett nephrogen diabetes insipidus antidiureticus hormon (ADH) vagy ADH-analóg, valamint tiazid típusú és káliumspóroló diureticum egyidejű alkalmazásának hatására rendeződik (33).

A cyclophosphamid és az ifosfamid haemorrhagiás cystitist előidéző hatását Mesna vagy acetyl-cystein adásával védhetjük ki. Az előbbi szer antioxidáns hatása révén, állatkísérletes adatok szerint, a nephrotoxicitás csökkentésében is szerepet játszik (59). A reaktív oxigén intermedierek képződésének, illetőleg toxikus hatásuk gátlásának tulajdonítjuk több más, a klinikai gyakorlatban alkalmazásra került gyógyszer vesevédő tulajdonságát. Az amifostin hatékonyan mérsékli számos cytostaticum myelosuppressív mellékhatását. Előzetes eredmények alapján felnőtt betegekben jó hatásúnak mutatkozott a cyclophosphamid, illetőleg a platinaszármazékok által kiváltott glomeruluskárosodás csökkentésében is (60-63). Gyermekbetegekben az esetleges vesevédő hatásról kevés adat áll rendelkezésre (64).

Az antraciklin-terápia esetén alkalmazott antioxidáns cardioprotektív ágens, a *dexrazoxan* (ICRF-187) nephroprotektív szerepe nem egyértelmű, a szer lehetséges vesevédő szerepének tisztázása érdekében további klinikai tanulmányok szükségesek (65, 66). Az antioxidáns szerek további csoportja kísérletes körülmények között bizonyult ígéretes hatásúnak. Így a silibinin, a C-vitamin, a *Salviae radix* kivonat nephroprotektív hatását igazolták állatkísérletekben, cisplatin-kezelés során (67-69). A doxorubicin által patkányokban létrehozott nephrosis-szindróma tünetei javultak a hidroxilgyökfogó dimetiltiourea és a TNF α -gátló pentoxifillin hatására (70, 71). Bevezetésük a klinikai gyakorlatba kellő elővigyázatot igényel, hiszen közülük a C-vitamin tartósan,

nagy dózisban tubulointerstitialis nephritist okoz (72).

Több más vesevédő tulajdonságúnak bizonyult szer hatásmechanizmusát, emberben kifejtett hatását nem, vagy nem pontosan ismerjük még. Az angiotenzinkovertáló enzim gátló szerek, előzetes klinikai adatok szerint, alkalmasnak tűnnek a hiperfiltrációs glomerulopathia megelőzésére, illetőleg kezelésére (73, 74). Kísérleti állatokban tanulmányozták a glicin infúzió protektív hatását a cisplatin-nephrotoxicitással szemben. Alkalmazását emberen még nem próbálták ki (75). A glükoneogenezis serkentésével növelhető az intracelluláris redukált/oxidált glutation (GSH/GSSG) arány. Izolált nyúl vesecortex tubulushámsejtek glükoneogenezise a pentóz-foszfát shunt serkentésére alkalmas szubsztrátok, így aszpartát + glicerín + oktanoát, alanin + glicerín + oktanoát, malát és piruvát alkalmazásával, illetőleg extracelluláris adenozin-trifoszfáttal (ATP) és inozinnal serkenthető (76). A glükoneogenezis serkentése mellett a piruvát, még inkább módosított rokonvegyülete, az etil-pruvát hatékony reaktív oxigén-gyökfogó tulajdonsága révén is képes protektív hatás kifejtésére (77). A gyermekkorban hazánkban egyre ritkábban alkalmazott *metoclopramid* csökkenti a cisplatin, ám fokozza az epirubicin cytotoxicitását sejtvonalakban (78). A gentamicin által okozott nephrotoxicitást patkányokban csökkenti a foszfolipidekben dús diéta (79). Az atrialis natriureticus peptid génjével transzfektált patkányokban az előzetesen gentamicinnel kiváltott vese-károsodás gyógyulását figyelték meg (80). Különösen ígéretesnek tűnnek azok a patkánykísérletes adatok, amelyek szerint az erythropoetin a tubulushámsejtek regenerációjának fokozásával javítja a cisplatin okozta AVE-hez társuló tubulusfunkció-zavart (81). A veseelégtelenség következtében kialakuló anaemia terápájában bevált erythropoetin-kezelés a gyermekonkológiai gyakorlatban is egyre inkább polgárjogot nyer (82). Az anaemia mérséklése a hiperfiltráció következtében kialakuló tubulointerstitialis károsodást, a krónikus veseelégtelenség progresszióját lassítja.

A cytostaticus kezelés következtében létrejövő akut veseelégtelenségről platinaszármazékokkal, illetve methotrexattal történt kezelés esetén számoltak be, de a pontos incidencia nem ismert (83-85). A TLS következtében a Burkitt-lymphomás betegek mintegy 10–40%-a szorult dialízisre az urát-oxidáz bevezetését megelőzően (50). Betegeink között egy Wilms-tumoros gyermeket áll rendszeres dialízis-kezelés alatt krónikus veseelégtelenség következtében. Akut veseelégtelenség egy osteosarcomás betegünkben következett be MTX toxicitás és TLS miatt. TLS következtében egy akut

myeloid leukaemiás beteg szorult dialízisre.

KONKLÚZIÓ

A daganatos gyermekek veséje több, egymással részben összefüggő okból károsodhat. A szervezetet egyidejűleg, vagy egymást követően érő nephrotoxikus tényezők hatása összeadódhat, sőt szinergista módon erősíthetik egymást. A kezelés ideje alatt, valamint a daganattal ellensúlyozó kezelés befejezését követően, még éveken át szükség van a glomerulus- és tubulusfunkciók gon-

dos ellenőrzésére. Az egyes terápiamodalitások korai és késői mellékhatás-profiljának pontos feltérképezésével olyan kezelési sémák alakíthatók ki, amelyek a maximális hatékonyság mellett a legkevésbé károsítják a szervezetet. Emellett a szupportáló kezelés fegyvertárának olyan fejlesztése szükséges, amely alkalmas az optimális kezelési sémák ellenére is fenyegető nephrotoxikus mellékhatások megelőzésére, illetőleg kezelésére. Ezt a célt gondosan megtervezett és kivitelezett, multicentrikus klinikai tanulmányok segítségével érhetjük el.

IRODALOM

1. D'Angio JG. Perspectives in pediatric oncology. *Gyermekegyógyászat* 1998; 49:314-318.
2. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer. J. Clin.* 1990; 40:355-367.
3. Török S, Borgulya G, Schuler D: A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988-1997 között az országos gyermektumor regiszter adatai alapján. *Orvosi Hetil* 2001; 142:1211-1215.
4. Donckerwolcke RM, Coppes MJ. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumors. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16:568-574.
5. van Holte JK, Ho P, Harmon W, Baum M: Outcome of children after renal transplantation for Wilms' tumor and Drash syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18:538.
6. Cherubini C, Barbera G, Giulio SD, Muda AO, Farraggiana T. Lymphomas and IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16:1722-1723.
7. Ozatin F, Yalcin B, Orhan D, et al. An unusual cause of acute renal failure: renal lymphoma. *Ped Nephrol* 2004; 19:912-914.
8. Kuzmanovska D, Sahpazova E, Kocova M, Damjanovski G, Popov Z. Phaeochromocytoma associated with reversible renal artery stenosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16:2092-2094.
9. Haas M, Öhler L, Watzke H, Bohming G, Prokesch R, Druml W. The spectrum of acute renal failure in tumor lysis syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14:776-779.
10. Kun LE, Moulder JE. General principles of radiation therapy. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Co., Philadelphia, 1993. pp. 273-302.
11. Erdlenbruck B, Pekrun A, Roth C, Grunewald RW, Kern W, Lakomek M. Cisplatin nephrotoxicity in children after continuous 72-h and 3X1-h infusions. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16:586-593.
12. Caceres W, Baez L, Aponte I, Rodriguez N, Maldonado A. Current role of chemotherapy protectors in cancer treatment. *Bol. Asoc. Med. P.R.* 1997; 89:184-218.
13. Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesinaemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am. J. Kidney Dis.* 1986; 8:164.
14. Li S, Wu P, Yarlagadda P, et al. PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286:F572-580.
15. Safirstein R, Winston J, Goldstein M. Cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Kidney Dis.* 1986; 8:356.
16. Rossi R, Danzebrink S, Hillebrand D, Linnenbürger K, Ullrich K, Jürgens H. Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity and its potentiation by cisplatin. *Med. Pediatr. Oncol.* 1994; 22:27-32.
17. Mathur RV, Kumar S, Aparicio S, et al. Haemolytic uraemic syndrome following chemotherapy for an unusual germ-cell tumour. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 14:1786-1788.
18. Hanneremann J, Bawnann K. Nephrotoxicity of cisplatin, carboplatin and transplatin. *Arch. Toxicol.* 1990; 64:393-400.
19. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high dose leucovorin and thymidine. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 208-216.
20. Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12:572-575.
21. Rossi R. Nephrotoxicity of cytostatic therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1902-1906.
22. Li J, Gwilt P. The effect of malignant effusion on methotrexate disposition. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50:373
23. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1989; 24:243-245.
24. Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR, et al. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med. Ped. Oncol.* 1996; 27:149-155.
25. Pratt CB, Meyer WH, Jenkins JJ, et al. Ifosfamide, Fanconi's syndrome and rickets. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9:1495-1499.

26. Heney D, Wheeldon J, Rushworth P. Progressive renal toxicity due to ifosfamide. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66:966-970.
27. Connors TA, Cox PJ, Farmer P B, Foster AB, Jarman M. Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and isophosphamide. *Biochem. Pharmacol.* 1973; 23:115-129.
28. Rossi R, Kleta R, Ehrich JHH. Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:153-162.
29. Mimnaugh EG, Trush MA, Gram TE. A possible role for membrane lipid peroxidation in anthracycline nephrotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 1986 35:4327-4335.
30. Jiang XY. A model of daunorubicin induced nephrotic syndrome in the rat. *Chung. Hua. I. Hsueh.Tsa. Chih.* 1989; 69:288-290.
31. Bárdi E, Oláh VA, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, Kiss J. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Ped. Blood and Cancer.* 43:668-673, 2004.
32. Morel D, Guez S, Merville P, Deminiere C, Tamisier JM, Potaux L. Recurrent renal failure associated with hypersensitivity to allopurinol. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14:780-781.
33. Hopp L, Bernandi J, Reeves G. Amphotericin B-induced partial nephrogenic diabetes insipidus in a child. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16:594-597.
34. Murphy JL. Renal tubular acidosis in children treated with trimethoprim-sulfamethoxazole during therapy for acute lymphoid leukemia. *Pediatrics* 1992; 89:1072-1074.
35. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-laktam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11:768-772.
36. Vigier ROV, Truttmann AC, Schmocker KZ. Aminoglycosides and renal tubular magnesium homeostasis in humans. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15:822-826.
37. Korzets Z, Elis A, Bernheim J. Acute granulomatous interstitial nephritis due to nitrofurantoin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9:713-715.
38. Frimat L, Hestin D, Hanesse B, Cau-Huu T, Kessler M. Acute renal failure due to vancomycin alone. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10:550-551.
39. Jongejan HTM, Provoost AP, Molenaar JC. Potentiated nephrotoxicity of cisplatin when combined with amikacin comparing young and adult rats. *Pediatr. Nephrol.* 1989; 3:290-295.
40. Odum J, Costa DC, Freth M, Taylor D, Smith N, MacWannell A. Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16:403-406.
41. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barrat TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-878.
42. Bárdi E, Bobok I, Oláh VA, Oláh É, Kappelmayer J, Kiss C. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr. Nephrol.* 10:1145-47,2004
43. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinin for glomerular filtration rate. *Clin. Chem.* 1994; 40:1921-1926.
44. Bazzi C., Petrini C., Rizza V. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1890-1896.
45. Oláh VA, Csathy L, Varga J, Pócsi I, Price RG, Balla Gy. Reference ranges for urinary NAG indices in healthy children determined with three colorimetric methods. *Ann. Clin. Biochem.* 1994; 31:87-88.
46. Erley CM, Rislé T. Microalbuminuria in primary hypertension: is it a marker of glomerular damage? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9:1713-1715
47. Jelakovic B, Benkovic J, Cikes N, et al. Antibodies to Tamm-Horsfall protein in endemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2645-2649.
48. Rostum R, Maltby P, Jackson JS, et al. Renal tubular protein degradation and urinary ammonia in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:1153.
49. Jones DP, Mahmoud H, Chesney R. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9:206-212.
50. Lange B, Angio GD, Ross AJ, Neill JA, Packer RJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Lippincott Co., Philadelphia, 1993. pp. 951-972.
51. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19:697-704.
52. Bárdi E, Szegedi I, Udvardi E, Kiss C, Renyi I: Preliminary experiences with recombinant urate oxidase (Fasturtec ®) for prevention of hyperuricemia in children with leukemia or lymphoma. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18:272-272.
53. Ozols RF, Corden BJ, Jakob J, Wesley MN, Osthega Y, Young RC. High dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100:19-24.
54. Bianchetti MG, Kanaka C, Lüthy AR, et al. Chronic renal magnesium loss, hypocalcemia and mild hypokalemic metabolic alkalosis after cisplatin. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4:219-222.
55. Fervenza FC, Rabkin R. The role of growth factors in the genesis of hypokalemic nephropathy. *J Ren Nutr* 2002; 12:151-159.
56. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif.* 2004; 22:136-142.
57. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II- induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61:663-670.
58. Thierry FX, Vernier I, Dueymes JM, et al. Acute renal failure after high-dose methotrexate therapy. Role of hemodialysis and plasma exchange in methotrexate removal. *Nephron* 1989; 51:416-417.
59. Mashiah E, Sela S, Weinstein T., Cohen H. I., Shasha S. M., Kristal B.: Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16:542-551.
60. Alberta DS. Protection by amifostine in cyclophosphamide-induced myelosuppression. *Semin-Oncol.* 1999; 26:37-40.
61. Borsi JD, Csaki C, Ferencz T, Oster W. Administration of Ethylol (Amifostine) to child with medulloblastoma to ameliorate hematological toxicity of high dose carboplatin. *Anticancer-Drugs*, 1996; 7:121-126.
62. Budd GT, Ganapathi R, Wood L, Snyder J, McLain D, Bukowski M. Approaches to managing carboplatin-induced thrombocytopenia: focus on the role of amifostine. *Semin. Oncol.* 1999; 26:41-50.
63. Capizzi RL. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects. *Semin. Oncol.*, 1999; 26:72-81.

64. Budd GT, Ganapathi R, Bukowski RM, Murthy S: Clinical effects of amifostine (Ethyol) in patients treated with carboplatin. *Eur. J. Cancer.* 1996; 32A, Supl. 4, S 43-45.
65. Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, Ferrans VJ. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdiopiperazines. *Current. Medicinal. Chemistry.* 1998; 5:1-28.
66. Zima T, Tesar V, Crhovska J, et al. ICRF-187 (dexrazoxam) protects from adriamycin induced nephrotic syndrome. *Nephrol.Dial.Transplant.* 1998; 13:1975-1979.
67. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibirin. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:55-62.
68. Gregg ALM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol. Res.* 2000; 41:405-411.
69. Jeong JC, Hwang WM, Yoon CH, Kim YK. Salviae radix extract prevents cisplatin-induced acute renal failure in rabbits. *Nephron* 2001; 88:241-246.
70. Milner LS, Wei SH, Houser MT. Amelioration of glomerular injury in doxorubicin hydrochloride nephrosis by dimethylthiourea. *J. Lab. Clin. Med.* 1991; 118:427-434.
71. Usta Y, Ismailoglu UB, Bakaloglu A, et al. Effects of pentoxifylline in adriamycin-induced renal disease in rats. *Ped. Nephrol.* 2004; 19:840-843.
72. Nakamoto Y, Motohashi S, Kasahara H, Numazawa K. Irreversible tubulointerstitial nephropathy associated with prolonged, massive intake of vitamin C. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13:754-756.
73. Gonzalo A, Telleria D, San Millan JL, Ortuño J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and antiproteinuric response to renoprotective therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13:1050-1051.
74. Irwin KC, Brouhard BH, Satoh S, Stowe NT. Effects of enalapril on adriamycin-induced nephrosis. *Pediatr. Nephrol.* 1992; 6:448-450.
75. Heymann SN, Rosen S, Silva P, Spokes K, Egorin MJ, Epstein FH. Protective action of glycine in cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1991; 40:273-279.
76. Winiarska K, Drozak J, Wegrzynowicz M, Jagielski AK, Bryla J. Relationship between glyconeogenesis and glutathione redox state in rabbit kidney-cortex tubules. *Metabolism.* 2003; 52:739-746.
77. Fink MP. Ethyl piruvate: a novel treatment for sepsis and shock. *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70:365-71.
78. Montagh PB, Heriksson R, Grankvist K. Metoclopramide inhibits cytotoxicity of cisplatin and enhances the cytotoxicity of epirubicin. *Pharmacol. Toxicol.* 1995; 76:146-148.
79. Chan MK, Chan KW. Amelioration of gentamycin nephrotoxicity by phospholipids. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991; 6:608-614.
80. Murakami H, Yayama K, Chao J, Chao L. Atrial natriuretic peptide gene delivery attenuates gentamycin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14:1376-1384.
81. Bagnis C, Beaufrils H, Jacquiaud C. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16:932-938.
82. Csaki C, Ferencz T, Schuller D, Borsi JD. Recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia in children with malignant solid tumors. *Eur J Cancer* 1998; 34:364-367.
83. Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:813-819.
84. Brillet G, Deray G, Lucsko M, et al. Definitive end-stage chronic kidney failure after cisplatin treatment. *Nephrologie.* 1993; 14:227-229.
85. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2004; 15:2222-2232.

A szubkután és intravénás erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben

(Magyarországi SCIV EPO vizsgálat)

Efficacy comparison of subcutaneous and intravenous erythropoietin therapy in hemodialysed patients

(Hungarian SCIV EPO Study)

Kiss István¹, Kulcsár Imre¹, Akócsi Katalin¹, Borbás Béla¹, Fazakas László¹, Ferenczi Sándor¹, Görögh Sándor¹, Jánosi István², Nagy Lajos¹, Németh József¹, Sámik József¹, Tóth Eszter¹, Wágner Gyula¹, Zakar Gábor¹, Szegedi János¹

¹EuroCare Nephrologiai Hálózat,

²Planimeter Kft.

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):171-179.

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus veseelégtelenségben szenvedő és vesepótló kezelésben részesülő betegekben halmozottan előforduló speciális vérszegénység (pure red cell aplasia – PRCA) esetek miatt megváltozott az addig szubkután módon adott humán rekombináns géntechnológiával előállított erythropoietin-alfa gyógyszerkészítmény adagolási módja. A nemzetközi és magyar szakmai irányelvek szerint a renalis anaemiában elsősorban szubkután adagolt erythropoietin-készítmények közül az erythropoietin-alfát a PRCA-esetek miatt csak intravénásan lehet adni 2003-tól. Az erythropoietin-alkalmazás kezdetekor bevezetett intravénás adagolási módot az 1990-es évek közepétől váltotta fel az ambulánsan, illetve otthon kezelt betegek számára praktikusabb és gazdaságosabb szubkután adagolási mód. Most viszont az erythropoietin-alfa készítmény adagolási módjának változását kellett bevezetni, a szubkutánról intravénás alkalmazásra való áttéréssel, mivel a tapasztalatok szerint intravénás alkalmazáskor PRCA-eset szinte nem fordult elő. A szerzők a kényeszerű változtatás során észlelt tapasztalataikat összegzik vizsgálatukban. Az 572 beteget érintő vizsgálatban eredmények alapján megállapítják, hogy a szubkután adagolásról intravénás adagolásra történő átállításkor, az irodalmi adatok alapján adott átlagosan 25% többlet erythropoietin-alfa adag a betegek 74%-ánál változatlan hemoglobinszintet eredményezett, 11%-ban növelte azt. A betegek több mint felénél pedig a változatlan hemoglobinszint eléréséhez 19% többlet erythropoietin-alfa adása elegendő volt. A gyógyszer intravénás adásával összefüggő mellékhatást (fejfájás) két esetben észleltek. A PRCA-előfordulás lehetséges okainak, az intravénás-szubkután, szubkután-intravénás adagolás váltások irodalmi összefoglalása és a saját eredményeik alapján a szerzők megállapítják, hogy az intravénás adagolás többlet gyógyszer mennyiséget igényel a szubkutánhoz képest. Jelen tudásunk szerint az erythropoietin-alfa gyógyszerkészítmény intravénás alkalmazása szakmailag semmilyen hátrányt nem jelent a betegek számára más erythropoietin-készítményekkel szemben.

Kulcsszavak: erythropoietin-alfa, erythropoietin-béta, pure red cell aplasia, szubkután és intravénás adagolási mód, krónikus veseelégtelenség, vesepótló kezelés

ABSTRACT The until recently used subcutaneous dosing method of erythropoietin-alpha, that is produced through human recombinant gene-technology, has changed due to a special, cumulatively occurring anaemia (PRCA – pure red cell aplasia) in hemodialysed patients. According to international and Hungarian Guidelines, erythropoietin-alpha, a

Levelezési cím:

Dr. Kiss István
EuroCare Rt 1. Sz. Dialízisközpont
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Betegek és módszer
Eredmények
Irodalom

A szerzők köszönetet mondanak a Johnson & Johnson Janssen-Cilag Divíziójának (J&J-JC), a minden korlátozás nélküli tudományos támogatásért, amelyet a vizsgálat adminisztrációjához és statisztikai feldolgozásához nyújtott. A részt vevő orvosok semmilyen formában nem kaptak a J&J-JC cégtől a vizsgálatra vonatkozó támogatást és nem állnak semmilyen alkalmazásban a J&J-JC cégnél.

type of mainly subcutaneously dosed erythropoietin products used in renal anaemia, from 2003 is to be dosed intravenously due the PRCA cases.

The subcutaneous dosing method, that is more practical and economical for CAPD and predialysed patients, superseded the intravenous method, which was first introduced with the application of erythropoietin, from the mid-nineties. At current, however, that dosing method of epo-alfa should be changed from subcutaneous method to intravenous method, because, according to observation, PRCA cases don't occur when intravenous method was used.

The authors summarise their experiences and observations of the obligate change in dosing method in this study. On the basis of the results of this study which concerns 572 patients, the authors state that with the change of the dosing method from subcutaneous to intravenous, the haemoglobin level remained unchanged in 74% percent of the total patients, and in 11% percent of the patients, the haemoglobin level increased due to the 25% excess epo-alfa. To stabilize the haemoglobin level, only 19% excess epo-alfa had to be used in 50% percent of the patients. The incidence of the adverse effects of the intravenous method (headache) was also very low – two cases.

The authors, based on the summary of the intravenous-subcutaneous and subcutaneous-intravenous changes and the possible causes of the incidence of PRCA, make certain that intravenous dosing method requires excess quantity of medicine when compared to the subcutaneous method. Based on the current knowledge, the intravenous application of the epo-alfa medicine implies no disadvantage for the patients opposed to other erythropoietin products.

Key words: erythropoietin-alpha, erythropoietin-beta, pure red-cell aplasia, subcutaneous, intravenous, renal replacement therapy

BEVEZETÉS

Magyarországon 1989 óta használunk a klinikai gyakorlatban erythropoietint a renalis anaemia kezelésére. Kezdetben csak néhány kiválasztott beteg kapta, később várólista alapján történt az elosztás. 1994-től szinte minden rászoruló hemodializált beteg részére rendelkezésre állt a társadalombiztosítás által 100%-ban támogatott gyógyszer. 2000-től pedig már a predialízis állapotában lévő renalis anaemiás betegek számára is adható lett.

Az erythropoietin adása alapvetően megváltoztatta a vesepótló kezelésben részesülő betegek életminőségét, mert nem egyszerűen a vörösvértestek aktuális pótlását, hanem a szervműködés tartós javulását is eredményezte, a kognitív funkciók és a dialíziskezelés minőségének javulása mellett (1).

Európában a humán rekombináns géntechnológiával előállított erythropoietin három törzskönyvezett formában van forgalomban.

Hazánkban az erythropoietin-alfa készítményt [epo-a] (Eprex, Johnson and Johnson, Janssen-Cilag Division) 1989-től, az erythropoietin-béta ké-

sztítményt [epo-b]) (NeoRecormon, Roche Magyarország Kft.) pedig 1992-től használjuk. Az ugyancsak rekombináns módon előállított, kifejezetten tartós hatású erythropoietin-készítmény, a darbepoetin-alfa (Aranesp, Amgen Kft.) 2001-ben került a klinikai gyakorlatba Európában. A darbepoetin-alfa már Magyarországon is törzskönyvezve van, és 2005-ben kerül klinikai forgalomba.

Az 1990-es évek közepéig az erythropoietin alkalmazási módja az intravénás forma volt, a kezdeti feltöltő periódust követő fenntartó adagolással. Ezt követően igazolódott, hogy a gyógyszer szubkután is adható, és ekkor nincs már szükség feltöltési periódusra. Az adagolási mód megváltoztatását megkönnyítette, hogy ez időben került bevezetésre az előretöltött fecskendő kiegészítés. Szubkután adagolásnál az alkalmazott teljes adag mintegy 30%-kal is alacsonyabb lehet az intravénás adagoláshoz képest. A magyarországi szakmai irányelvben (2) – hasonlóan az európai irányelvekhez (3) – elsősorban a szubkután adagolás gyakorlata fogalmazódott meg.

Tíz évvel a klinikai alkalmazás megkezdése után 1998-ban és az azt köve-

tő években, a hemodializált betegek között, elsősorban az erythropoietin-alfa alkalmazásakor, a „pure red cell aplasia” (PRCA) eseteinek feltűnő megszaporodását észlelték. A kórkép hátterében a rekombináns humán erythropoietin ellen termelődő neutralizáló antitestek megjelenése áll, melyek az endogén erythropoietint is hatástalanítják, és így módon a csontvelőben izoláltan az erythropoiesist teszik lehetetlenné (4, 5).

A PRCA csak krónikus vesebetegek között fordult elő, akik 80%-ban hemodialízis kezelésben részesültek. Az előfordulást csak szubkután adagoláskor észlelték, intravénás alkalmazáskor egyáltalán nem (6).

A PRCA esetek miatt 2002. novemberétől Európában, 2003. februártól pedig már Magyarországon is megváltoztatták az erythropoietin-alfa alkalmazásának törzskönyvi bejegyzését. Az addigi szubkután vagy intravénás alkalmazási lehetőség helyett, az erythropoietin-alfa már csak intravénásan adható krónikus vesebetegek-nél. Ezen felül a felhasználásig vezető út gyógyszerbiztonsági előírásán is módosítottak (szállítás hűtőtáskában, tárolás ellenőrzött hőfokon). Az adagolásból adódó eltérő farmakokinetikai tulajdonságok miatt az intravénásan adott erythropoietin-alfát a legcélszerűbb hetente háromszor intravénásan beadni. A predialízis állapotában és CAPD-vel kezelt esetekben (a csak havi ellenőrzésre bejáró betegek csoportja) az otthon is beadható, hetente egyszer-kétszer szubkután alkalmazott erythropoietin-béta alkalmazása maradt az előnyös, illetve erythropoietin-alfáról erre a terápiára volt javasolt váltani, a szubkután adagolás megőrzése céljából.

A hemodializált betegek esetében azonban választható volt az átállítás a szubkután alkalmazott erythropoietin-alfáról vagy az intravénásan alkalmazott erythropoietin-alfára, vagy a továbbra is szubkután adott, de erythropoietin-béta készítményre. A szubkután erythropoietin-alfáról a szubkután erythropoietin-bétára történő átállításkor azonos adagban volt adható a gyógyszer.

Az irodalmi adatok azonban jelentős eltérést mutattak az intravénás adago-

laskor szükséges „többlét”-erythropoietin kérdésében. A klinikai alkalmazás kezdeti időszakában az intravénás-szubkután átállítás vizsgálatok számos vizsgáló 30% többletet jelölt meg, míg mások több mint 50% többlet-erythropoietin adást javasoltak (az értékek 6 és 60% között mozogtak). Egyesek pedig a dózis csökkentésének lehetőségét mutatták ki (7).

Az erythropoietin-kezelés hazánkban 100%-ban támogatott, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár zárt, külön gyógyszerkeretéből finanszírozott a vesepótló kezelésben részesülő betegek számára. A keret nem biztosítja az optimális ellátáshoz szükséges mennyiséget, ezért nem mindegy, hogy az adott keretösszegeből mennyi gyógyszert lehet vásárolni. Az intravénás erythropoietin-alfa kezelésben részesülő betegek ezért Magyarországon 2003. februárjától 25% többletgyógyszert kaptak a gyártó által külön biztosítva – az Országos Erythropoietin Koordináló Központon keresztül.

Vizsgálatunkban a kényszerű alkalmazási mód váltás során választ kerestünk arra kérdésre, hogy hemodializált betegekben az erythropoietin-alfa milyen hatású a vérképzésre, amikor a szubkután mód helyett intravénásan adagoljuk, de 25%-kal többlet adunk belőle. Tanulmányozni kívántuk azt, hogy átlagosan 25% többlet hozzáadásával hogyan változik a betegek vérképe és az intravénás adagoláskor milyen típusú mellékhatások, és milyen gyakorisággal jelentkeznek.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

A vizsgálatot az EuroCare Magyarország Nephrologiai Hálózatban (8) végeztük (a vizsgálatban részt vevő Dialízisközpontok: Békéscsaba, Budapest, Debrecen, Dunaújváros, Győr, Gyula, Kaposvár, Kistarcsa, Kisvárd, Nyíregyháza, Szekszárd, Székesfehérvár, Szombathely, Tatabánya, Veszprém) 2003. február és augusztusa között. A vizsgálatba minden olyan beteg beválogatásra került, aki 2003. februárjában már legalább öt hónapja hemodialízis-kezelésben és szubkután erythropoietin-alfa kezelésben részesült.

A beválogatott betegeknél a megelőző öt hónap szubkután (retrospektív vizsgálat; vizsgálati rész „A”), majd a következő öt hónap intravénás erythropoietin-alfa kezelés adatait gyűjtöttük össze (prospektív vizsgálat; vizsgálati rész „B”).

A IV. fázisú multicentrikus, klinikai vizsgálatot az EuroCare Magyarország Nephrologiai Hálózat Tudományos Kutatócsoportja kezdeményezte és engedélyeztetette a Regionális Kutatási Bizottsággal.

Feldolgozásra került mind az „A”, mind a „B” vizsgálati részben a betegek havonkénti hematokrit- (Htk), hemoglobín- (Hgb) értéke, a heti/havi erythropoietin-adag, a dialíziskezelés utáni testsúly átlagos havi értéke, a havonkénti átlagvérnyomás, a vasháztartás mért adatai (szérumvas, -ferritin, transferrinszaturációs index), valamint a betegek társult és szövődő betegségei, illetve demográfiai adatai. A vérnyomás- és testsúlymérés adatait a havi hemodialízis-kezelések (átlagosan 12 kezelés/hónap) végén mért értékek átlagaként adtuk meg.

A retrospektív vizsgálati periódusban a Dialízisközpontok az erythropoietint átlagosan 20 000 E/beteg/hónap mennyiségben kapták az országos elosztás szerint. Ebből a betegenkénti átlag mennyiségből individuális dózis beállítás/felhasználás történt a beteg állapotának megfelelően (esetenként a szükséges célérték eléréséhez nem volt elég a rendelkezésre álló erythropoietin mennyisége). Az erythropoietin adagolás szubkután módon a felkarba, váltott helyekre történt hetente 1-3 alkalommal.

A prospektív vizsgálati periódusban az erythropoietin-alfa intravénás adagolása minden esetben hetente háromszor, a dialíziskezelések végén a dialízis-szerelék vénás szárába történt. Az intravénás adagoláshoz a beállított egyedi szubkután adag +25% egység erythropoietin-alfa állt rendelkezésre betegenként.

A társ- és szövődő betegségek által okozott betegállapot összefoglaló jellemzésére a HEMO Study Group által validált pontértéket [Index of Coexistent Diseases (ICED) Score: 0-3] számítottuk ki betegségenként, és minden esetben a leg súlyosabb társbe-

tegség-értéket választottuk a beteg jellemzésére (9).

Az eredményeket átlag $\pm$ standard deviáció (átlag $\pm$ SD) formájában adtuk meg. A szubkután és intravénás kezelés eredményeinek összehasonlítását paraméteres és nem paraméteres próbákkal, egy, illetve kétmintás Student „t” próbával, Wilcoxon- és McNemar-tesztel, varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk. A megoszlások különbözőségét Friedman-féle khinégyszet és Kolmogorov-tesztel értékeltük. A számításokat és elemzéseket SAS v8.2 STAT programcsomaggal végeztük (Planiméter Kft.).

EREDMÉNYEK

Az EuroCare Magyarország Nephrologiai Hálózatban 2003. januárjában hemodializált és erythropoietin-alfával kezelt összes beteg közül 815 olyan beteg került kiválasztásra, akit legalább öt hónapja kezeltünk. A 815 betegből kizártuk azokat a betegeket, akiknél a retrospektív öt hónap adatai a vizsgálat bármely szempontjából hiányosak voltak. Az értékelésnél nem vettük figyelembe azok vizsgálati adatait, akik nem fejezték be a prospektív vizsgálat öt hónapját (transzplantáltak, meghalt, elköltözött). Mindezek alapján a vizsgálatban összesen 572 beteg adatait dolgoztuk fel.

Az 572 betegből 316 nő és 256 férfi volt, átlagéletkoruk 61,7 $\pm$ 14,5 [átlag $\pm$ SD (standard deviáció) CI 95%:

1. táblázat

A végállapotú veseelégtelenséget okozó alapbetegség megoszlása

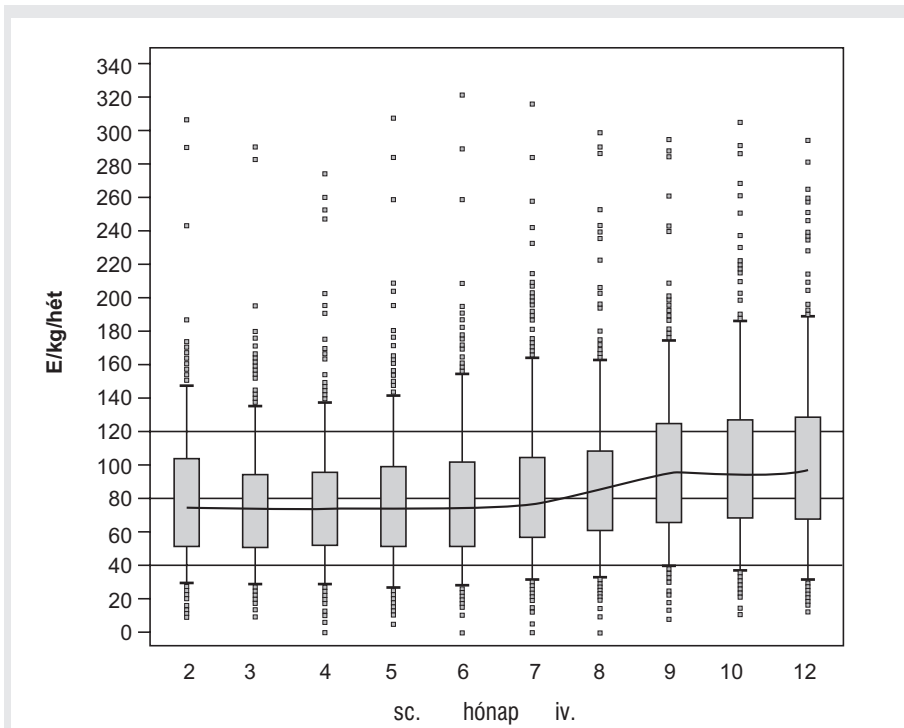
Alapbetegség	Esetszám	Arány (%)
Glomerulonephritis	80	14,0
Tubulointerstitialis nephritis	204	35,7
Diabetes mellitus	111	19,4
Hypertonia/vascularis	90	15,7
Polycystás vesebetegség	43	7,5
Egyéb	44	7,7

60,4–62,9] év volt. A végállapotú veseelégtelenséget okozó alapbetegség megoszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A társbetegségek közül a szív- és érrendszeri betegségek 78%-ban, hypertonia 66%-ban, légzőszervi betegségek 17%-ban, gastrointestinalis betegségek 32%-ban, daganatos betegségek pedig 8%-ban fordultak elő. A diabetes mellitus 17%-ot képviselt. A betegek kétharmadának legalább két társbetegsége volt és a 70%-uk a közép súlyos, illetve súlyos állapotromlást jelző ICED pontértékű (2 vagy 3) csoportba tartozott.

A betegek vizsgálati értékeit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A retrospektív és a prospektív vizsgálati periódusban a hemoglobin- és a hematokritérték nem különbözött, a testsúly átlag és a vérnyomásérték pedig csak matematikailag különbözött szignifikánsan. A hemoglobin- és hematokritszint mindkét kezelési periódusban szignifikánsan korrelált egymással ($p < 0,0001$).

A kiindulási feltételnek megfelelően az intravénás periódusban szignifikán-



1. ábra. Az erythropoietin átlagos heti adagja a szubkután és az intravénás adagolás során

san nagyobb volt az alkalmazott erythropoietin-alfa adag ($p < 0,001$).

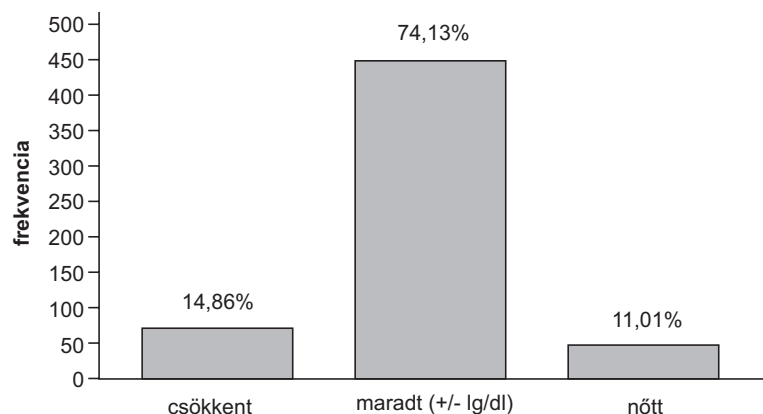
Az átlagos havi adagok változását az 1. ábra mutatja. Az abszolút adagkülönbség $16,2 \text{ E/testsúlykg/hét}$ volt, amely az alapértéknek tekintett szubkután átlag $20,7\%$ -ával volt több. A relatív változás ([iv. átlag mínusz szubkután átlag osztva a szubkután átlaggal) alapján a betegek átlagos adagja $24,5\%$ -kal nőtt a saját szubkután adagolási periódusban kapott dózishoz képest, ugyanakkor a betegek felénél csak legfeljebb 19% -kal nőtt a szükséges adag.

A társbetegségek és szövődmények súlyossága alapján (ICED score) csoportosított betegekben a erythropoietin-alfa adagja nem különbözött szignifikánsan a szubkután alkalmazáskor ($p = 0,34$). Matematikailag nem különbözött az intravénás alkalmazáskor sem ($p = 0,051$). A normális és az enyhe társbetegség súlyossági állapot esetén (ICED score: 0-1) a szubkután és intravénás adagolás között 13% és 16% -os növekedés volt az erythropoietin heti adagjában. A közép súlyos, illetve súlyos társbetegség-állapot esetében (ICED score 2-3) 21% és 25% többlet erythropoietin-alfa kellett betegenként, az intravénás alkalmazáskor a szubkután alkalmazáshoz képest.

2. táblázat

A szubkután és intravénás vizsgálati periódus eredményei

	Vizsgálati periódus „A” Szubkután	Vizsgálati periódus „B” Intravénás	Szignifikáns eltérés az „A” periódushoz képest $p =$
Hemoglobin (g/dl)	$10,8 \pm 1,1$	$10,7 \pm 1,0$	0,023
Hematokrit (%)	$33,5 \pm 3,5$	$33,3 \pm 3,2$	0,06
Erythropoietin adag (E/testsúlykg/hét)	$78,3 \pm 33,5$	$96,4 \pm 40,0$	0,001
Szérumvas (mmol/l)	$12,7 \pm 4,1$	$12,4 \pm 4,2$	0,053
Szérumferritin	636 ± 475	595 ± 419	0,001
Transzferrin-szaturáció (%)	$39,5 \pm 41$	$39,2 \pm 60,8$	0,63
Vasháztartás: vashi- ányos állapot	23%	15%	
Vasháztartás: normális	54%	64%	
Vasháztartás: hemosiderosis	23%	21%	
Testsúly (kg)	$68,6 \pm 15,4$	$68,4 \pm 15,4$	0,005
Systolés/diastolés vérnyomás (Hgmm)	$133 \pm 16 / 79 \pm 8$	$131 \pm 15 / 78 \pm 7$	0,001 / 0,001



2. ábra. A hemoglobinszint 1 g/dl-rel történő változásának aránya szubkután és intravénás erythropoietin adagoláskor

Normális vasháztartás esetén a szubkután adagolási periódusban szignifikánsan kisebb heti erythropoietin-adagot kellett adni, a vashiányos, illetve a hemosideroticus állapothoz képest ($p=0,008$). Ezt a különbséget az intravénás periódusban nem lehetett kimutatni, de az intravénás periódusban 10%-kal nagyobb volt a normális vasháztartású betegek aránya.

Az erythropoietin-alfa kezelés hatására 10,5 g/dl célhemoglobin-értéket elérők aránya nem különbözött szignifikánsan a szubkután (58%) és az intravénás adagolási periódusban (59%, $p=0,74$). A 10,6–11,4 g/dl közötti hemoglobinszintet szubkután adagoláskor 34%-ban, intravénás adagoláskor pedig 40%-ban érték el a betegek. A 11,5 g/dl értéket elérők aránya szignifikánsan kisebb volt az intravénás periódusban (sc. 25%, iv. 19%, $p=0,005$).

A prospektív (intravénás) vizsgálati periódusban az 1 g/dl-nél nagyobb mértékben csökkent hemoglobin szintű betegek aránya nem különbözött szignifikánsan az 1 g/dl-nél nagyobb mértékben emelkedett hemoglobin szintű betegek arányától (2. ábra) és a betegek 74%-ánál ± 1 g/dl eltéréssel változott csak az átlagos hemoglobin szint a szubkután vizsgálati periódushoz képest.

Az erythropoietin-adagolás változtatásával összefüggő mellékhatást (fejfájás) két esetben észleltünk (0,35%). A gyógyszeradagolás változtatásával nem összefüggő nemkívánatos ese-

mény négy esetben történt a vizsgálati periódusban (exitus letalis). Számos beteg említette előnyként az intravénás alkalmazás fájdalomtanságát, a szubkután beadott gyógyszer elviselt fájdalomérzésével szemben.

MEGBESZÉLÉS

A PRCA esetek felismerése új helyzetet teremtett az erythropoietin-terápiában, mivel igazolódásakor az erythropoietin kezelést azonnal meg kell szakítani és immunszuppresszív terápia szükséges. A rapid és progresszív anaemia miatt a beteg tartósan transzfúziódependenssé válik, az antitesttiter csak lassan csökken, mely csökkenés arányával fokozódik a klinikai javulás. Ilyen állapotban a leggyorsabb és teljes restitúció a mielőbbi vesetranszplantációtól várható.

1998. január és 2003. december között világszerte összesen több mint 200 igazolt esetet észleltek, melyek közül 180 esetben csak az erythropoietin-alfa, 11 esetben csak az erythropoietin-béta, 21 esetben pedig a kétféle erythropoietin adását követően alakult ki a PRCA. 61 PRCA gyanús eset vizsgálata még folyamatban van. Kizárólagosan darbepoietin-alfa alkalmazásakor ez idáig nem jelentettek PRCA-t. Magyarországon a krónikusan hemodializált és erythropoietinnel kezelt vesebetegek között PRCA eset még nem fordult elő.

Úgy tűnik, hogy nem az erythropoietin maga, hanem a kísérőanyag, a kiszerelés formája és a tárolás módja, valamint az alkalmazási mód együttesen eredményezte az elváltozás kialakulását (10). Felmerült okként az is, hogy, 1998-ban az Európai Unió Gyógyszerhatósága kötelezte az erythropoietin-alfa gyártóját a gyógyszerformulájának megváltoztatására, a vívő- és stabilizáló anyagok között addig alkalmazott humán szérumbalbumin helyettesítésére. Az Egyesült Államokban változatlanul csak humán szérumbalbuminnal együtt kiszerelt erythropoietin-alfa van forgalomban, és itt a PRCA-esetek gyakoribbá válását nem tapasztalták. Hasonlóképpen a daganatos betegeknek sem, ahol a nephrologiában alkalmazott dózisokhoz képest az akár 2–5-szörös adagban adott erythropoietin-alfa esetében sem írtak le PRCA esetet (11).

A PRCA-esetek 90%-a a szubkután adagolt erythropoietin-alfával fordult elő, mely miatt e készítmény adagolását a csak intravénás formában adhatóra változtatták. Ennek eredményeképpen a PRCA esetek előfordulása napjainkban szinte a nullára csökkent. Hazánkban is módosult a törzskönyvi előírás, ezért az erythropoietin-alfa használatát csak intravénás formában lehet folytatni 2003 februárjától.

A korábbiakban szakmai és gazdasági szempontból már sokat foglalkoztak a szubkután és intravénás adagolás mennyiségi és minőségi összehasonlításával, de a PRCA esetek kapcsán még intenzívebben került előtérbe ennek jelentősége (12).

Az eddigi vizsgálatok jelentős része a kilencvenes évek elején történt, elsősorban az intravénásról szubkután alkalmazásra történő átállítás kapcsán (13-22). Kevesebb adatunk van a szubkutánról intravénásra történő átállítás mennyiségi és minőségi eredményéről (7, 23, 24). A 3. táblázatban összefoglaltuk az eddig megjelent vizsgálatok adatait (25-60). Az erythropoietin-béta készítménnyel végzett vizsgálatoknál látható, hogy az intravénás-szubkután, vagy a szubkután-intravénás, illetve a paralel vizsgálatok során a két adagolási mód közötti különbség 30%-nak adódott. Az erythropoietin-alfa cross-over vizsgá-

3. táblázat

Az intravénás és szubkután adott erythropoietin dózisának összehasonlító adatait tartalmazó vizsgálatok összefoglalása

<i>Szerző (irodalmi hivatkozás)</i>	<i>Közlemény típusa</i>	<i>Vizsgálat éve</i>	<i>Erythropoietin</i>	<i>Adagolás vizsgálat mód-szere</i>	<i>Adag különbség (iv. – sc.) / iv. %</i>	<i>Betegszám</i>
Bommer J (25) ^a	Cikk	1989	Béta	iv.-sc.	38%	16
Granolleras C (26) ^a	Cikk	1990	Béta	iv.-sc.	66%	4
Bommer J (27)	Cikk	1991	Béta	iv.-sc.	48%	16
Besarab A (28)	Cikk	1992	Béta	iv.-sc.	51%	28
Piazza V (29)	Cikk	1993	Béta	iv.-sc.	43%	8
Schaller R (30)	Cikk	1994	Béta	paralel	33%	45
Taylor JE (31)	Cikk	1994	Béta	iv.-sc.; sc.-iv.	3%	16
Jensen JD (32)	Cikk	1996	Béta	iv.-sc.; sc.-iv.	1%	22
Béta-összesen *					30%	135
Mondal K (33)	Absztrakt	1992	Alfa	iv.-sc.	2%	24
Ruedin P (34)	Cikk	1992	Alfa	iv.-sc.	30%	50
Navarro JF (35) ^a	Cikk	1995	Alfa	iv.-sc.	34%	13
Paganini EP (36)	Cikk	1995	Alfa	iv.-sc.	27%	41
Balkovetz DF (37)	Levél	1998	Alfa	iv.-sc.	5%	10
Steffensen G (38)	Cikk	1992	Alfa	sc.-iv.	52%	20
de Schoenmakere G (39) ^a	Cikk	1998	Alfa	sc.-iv.	0%	18
Fullerton L (40)	Cikk	2002	Alfa	sc.-iv.	6%	135
Hynes MD (41) ^a	Cikk	2002	Alfa		32%	
<i>Alfa-crossover</i>					25%	338
McMahon LP (42)	Cikk	1990	Alfa	paralel	33%	12
Eidemak I (43)	Cikk	1992	Alfa	paralel	50%	20
Muirhead N (44)	Cikk	1992	Alfa	paralel	20%	81
Boran M (45)	Levél	1993	Alfa	paralel	54%	36
Carlini R (46) ^a	Cikk	1993	Alfa	paralel	51%	47
Morsli R (47)	Absztrakt	1993	Alfa	paralel	33%	20
Lai P-C (48)	Cikk	1994	Alfa	paralel	25%	54
Canaud B (49) ^a	Cikk	1995	Alfa	paralel	15%	34
Viot JS (50)	Cikk	1996	Alfa	paralel	25%	49
Parker KP (51)	Cikk	1997	Alfa	paralel	71%	27
Kaufman JS (52)	Cikk	1998	Alfa	paralel	32%	208
Jacobs C (53) ^a	Cikk	2000	Alfa	paralel	8%	5490
McClellan WM (54) ^a	Cikk	2001	Alfa	paralel	14%	6659
<i>Alfa-paralel</i>					30%	12710
Alfa-összesen *					31%	787
Zehnder C (55)	Levél	1990	Nem ism.	iv.-sc.	52%	14
Vidau P (56)	Absztrakt	1994	Nem ism.	iv.-sc.	11%	11
Albitar S (57)	Cikk	1995	Nem ism.	iv.-sc.	53%	16
Bovy C (58)	Absztrakt	1995	Nem ism.	sc.-iv.	16%	25
Pelegri A (59)	Absztrakt	1993	Nem ism.	paralel	33%	35
Castro MCM (60)	Cikk	1996	Nem ism.	paralel	2%	14
Nem ismert összesen					28%	115
EPO-összesen *					30%	1037

* csak az intravénás-szubkután-intravénás hatás célzott vizsgálatainak adataival számítva (a szerzők feltüntetésénél ebből a számításból kihagyott vizsgálatok „a”-val jelölve)

latok esetén a különbség értéke 25%-nak, a paralel vizsgálatokban pedig 30%-nak adódott. Az erythropoietin-alfa és -béta megkülönböztető ismerete nélküli vizsgálatokban a különbség értékét átlagosan 28%-nak találták.

Jelen vizsgálatunk megtervezésekor és kivitelezésekor az erythropoietin-alfa cross-over vizsgálatok eredményét tekintettük kiindulási alpnak, ezért állapítottuk meg előzetesen a többlet erythropoietin adag szükségesség mértékét 25%-ban.

Eredményeink alapján megállapítható volt, hogy a szubkután adagolásról intravénás adagolásra történő átlátáskor, az átlagosan 25% többlet erythropoietin-alfa adag a betegek 74%-ánál változatlan hemoglobinszintet eredményezett. A betegek több mint felénél pedig a változatlan hemoglobinszint eléréséhez 19% többlet erythropoietin-alfa adása elegendő volt.

A hemoglobinszintre ható tényezők sokfélesége és az erythropoietin-hatás változékonysága olyan összetettnek bizonyult, hogy többfajta matematikai modellel sem sikerült választ adni vizsgálatunkban az 1 g/dl hemoglobinszint-emelkedést jelentő erythropoietin-dózisváltozás mértékéről. Hasonlóképpen óvatos értékelést és további elemzést igényel az igen sok hatás által befolyásolt vasháztartás adata mindkét csoportban.

Számos vizsgálat alapján felvethető, hogy az erythropoietin nem csak az erythroid-mitogenezist fokozza, hanem az erythroid-prekursorok programozott sejthalálát is gátolja (apoptosis-neocytolysis). Az intravénás alkalmazáskor időszakosan kialakuló magasabb csúcskoncentrációk időszakosan nagyobb stimulációt jelentenek a vörösvérsejt képződésben, melynek következtében feleslegesen sok sejt osztható és pusztulhat el az apoptosis következtében (61, 62). En-

nek klinikai jelentősége még nem ismert, de az intervallumokban történő stimuláció (pl. erythropoietin-alfa intravénás adagolása hetente háromszor) hátrányát mindenképpen felveti, a kifejezetten tartós, egyenletes hatással szemben (pl. darbepoetin szubkután és intravénás formában történő egyforma heti, kéthetenkénti adagolása).

Az eddigi kutatások eredményei alapján az erythropoietin-alfa és a PRCA-esetek közötti összefüggés lehetséges okai között az erythropoietin maga közvetlenül nem szerepel, azonban számos kísérő ok és jelenség igen, ez utóbbiak megszüntethetőségének lehetőségével együtt. Ennek alapján várható, hogy az erythropoietin-alfa készítmény újra szubkután adagolható formában is alkalmazható lesz, addig a szükséges többlet-adag biztosítása mellett intravénásan alkalmazható.

Irodalom

1. Buemi M, Aloisi C, Cavallaro E et al.: Recombinant human erythropoietin (rHuEPO): More than just the correction of uremic anemia. *J Nephrol* 2002; 15:97-103.
2. Kiss I, Mátyus J, Szegedi J és mtsai: A renalis anaemia vizsgálata és kezelése chronicus veseelégtelenségben (MNT-EPO' 2001). Magyar Nephrologiai Társaság - Szakmai Irányelvek. A Magyar Nephrologiai Társaság állásfoglalása és ajánlása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5 (S2): 45-54.
3. Az optimális terápiás gyakorlat irányelvei a renalis anaemiával kapcsolatban. Európai Vese Társaság – Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság, 1999. Magyar Kiadás – Kiss I.
4. Dessypris EN: Pure Red Cell Aplasia. Chapter 21. Hematology. Basic Principles and Practice Ed. by Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, Strauss M. Churchill Livingstone, 3rd Edition, 2000. 342-354.
5. Eckardt K-U, Casadevall N: Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869. DOI: 10.1093/ndt/gfg182
6. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-475.
7. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J: Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-446.
8. Az EuroCare Nephrologiai Hálózat 2003. évi eredményei. Szerk.: Kiss I, Szegedi J, Kulcsár I., 2003. EuroCare Rt.
9. Miskulin DC, Athienties NV, Yan G et al. Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter clinical trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1498-1510.
10. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Summary of PRCA case reports <http://www.jnjpharmarnd.com/company/newes.html>, 2004.
11. Lehoczki O: A rekombináns humán erythropoietin adagolása során kialakuló, csak a vörösvértestvonalat érintő vérszegénység (PRCA) és előfordulása az onkológiai gyakorlatban. *Magyar Onkológia* 2004; 48: 163-166.
12. Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW et al.: Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med* 2002; 112: 169-175.
13. Ashai NI, Paganini EP, Wilson JM: Intravenous versus subcutaneous dosing of epoetin: a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (Suppl 1): 23-31.
14. Barclay PG, Fischer ER, Harris DC: Interpatient variation in response to subcutaneous versus intravenous low dose erythropoietin. *Clin Nephrol* 1993; 40: 277-280.
15. Boclaert JR, Schurgers ML, Matthys EG et al: Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous, and intraperitoneal routes in continuous peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1989; 9: 95-98.

16. Goodkin DA, Gimenez LF, Graber SE et al: Hematocrit stability following intravenous versus subcutaneous administration of epoetin alfa to dialysis patients: a post hoc analysis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 367-372.
17. Kaufman JS: Subcutaneous erythropoietin therapy: Efficacy and economic implications. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 4): 147-151.
19. McMahon FG, Vargas R, Ryen M et al: Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 1990; 76: 1718-1722.
20. Pais MJ, Gaspar A, Santana A et al: Subcutaneous recombinant human erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 2): 541-543.
21. Stickenhuber F, Loibl U, Gottsauer-Wolf M et al: Pharmacokinetics and dose response after intravenous and subcutaneous administration of recombinant erythropoietin in patients on regular hemodialysis treatment or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1991; 59: 399-402.
22. Tomson CRV, Feehally J, Walls J: Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 129-132.
23. Mason NA, St Peter WL, Bailie GR et al.: Clinical and practical perspectives on the use of intravenous vs. subcutaneous epoetin alfa in hemodialysis patients. *Dial Transplant* 2001; 30: 522-528.
24. Nissenson AR: Subcutaneous versus intravenous administration of epoetin in renal patients. *Erythropoiesis* 2000; 10: 31-37.
25. Bommer J, Samtleben W., Koch KM et al: Variations of recombinant human erythropoietin application in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1989; 76: 149-158.
26. Granolleras C, Branger B, Deschodt G et al.: Daily self-administered subcutaneous erythropoietin: Benefits in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1990; 82: 49-54.
27. Bommer J, Barth HP, Zeier M et al.: Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 136-143.
28. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ et al: Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: The case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1405-1416.
29. Piazza V, Galli F, Villa G et al: β -Erythropoietin (EPO) in hemodialysis patients (HD PTS): Comparison of intravenous and subcutaneous dosages. *Ren Fail* 2003; 15: 292A (abstract)
30. Schaller R, Sperschneider H, Thieler H et al: Differences in intravenous and subcutaneous application of recombinant human erythropoietin: A multicenter trial. *Artif Organs* 1994; 18: 552-558.
31. Taylor JE, Belch JF, Fleming LW et al: Erythropoietin response and route of administration. *Nephrology* 1994; 41: 297-302.
32. Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW: Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. IV and SC erythropoietin. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 171-177.
33. Mondal K, Dressler R, Levine SD et al: Comparison of the erythropoietic effect of subcutaneous and intravenous erythropoietin (EPO) in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:9A (abstract)
34. Ruedin P, Stoerman C, Pechère-Bertschi A et al.: Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'érythropoïétine humaine recombinante e l'administration intra-veineuse et sous-cutanée en hémodialyse chronique. *Néphrologie* 1992; 13:87-92.
35. Navarro JF, Teruel JL, Marcén R et al. Improvement of erythropoietin-induced hypertension in hemodialysis patients changing the administration route. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 11-14.
36. Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus JM et al. Intravenous versus subcutaneous dosing of epoetin alfa in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 331-340.
37. Balkovetz DF, Frazier C, Sanders PW: Crossover comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin in a small haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2979-2980.
38. Steffensen G, Aunsholt NA, Ahlborn G: Comparative crossover study of intravenously and subcutaneously administered recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Blood Purif* 1992; 10: 241-247.
39. de Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A et al: The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770-1775.
40. Fullerton L, Bhattacharjee D, Roe SD et al.: Erythropoietin: subcutaneous or intravenous dosing? *British J Renal Med*, Winter 2002/2003; 17-19.
41. Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW et al.: Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med* 2002; 112: 169-75.
42. McMahon LP, Dawborn JK: Experience with low dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1990; 10: 404-408.
43. Eidemak I, Friedberg MO, Ladefoged et al.: Intravenous versus subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on hemodialysis and CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 526-529.
44. Muirhead N, Chutchild DN, Goldstein M et al: Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992; 12: 303-310.
45. Boran M, Dalva I, Yazicioglu A et al.: Subcutaneous versus intravenous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients (letter). *Nephron* 1993; 63: 113-114.
46. Carlini R, Obialo CI, Rothstein M: Intavenous erythropoietin (rHuEPO) administration increases plasma endothelin and blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 1993; 6: 103-107.
47. Morsli R, Morinière Ph, El Esper N et al: Comparison of s.c. and i.v. rHuEpo in patients on chronic haemodialysis: comparable correction of anaemia with lower doses because of greater bioavailability. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 961A (abstract)
48. Lai Ping-Ching, Wu Mai-Szu, Huang Jeng-Yi et al: Efficacy of intravenous and subcutaneous erythropoietin in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Chang Gung Med J* 1994; 17: 105-112.
49. Canaud B, Bennhold I, Delons S et al: What is the optimum frequency of administration of r-HuEpo for correcting anemia in hemodialysis patients? *Dial Transplant* 1995; 24: 306-312, 314, 329.
50. Virot JS, Janin G, Guillaumie J et al: Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialyzed patient? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 400-408.

51. Parker KP, Mitch WE, Stivelman JC et al: Safety and efficacy of low-dose subcutaneous erythropoietin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 288-293.
 52. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al: Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-583.
 53. Jacobs C, Hörl WH, Macdougall IC et al: European best practice guidelines 9-13. Anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4): 33-42.
 54. McClellan WM, Frankenfield DL, Wish JB et al: Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adult hemodialysis patients: Results from the 1998 end-stage renal disease core indicators project. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1-8.
 55. Zehnder C, Blumberg A: Recombinant human erythropoietin in anemic patients on maintenance hemodialysis: Comparison between intravenous and subcutaneous administration. *Nephron* 1991; 57: 485-486.
 56. Vidau P, Peral V, Tome C et al.: Intravenous (i.v.) vs subcutaneous (s.c.) administration of erythropoietin (EPO) in hemodialysis (HD) patients. *Kidney Int* 1994; 46: 571A (abstract)
 57. Albitar S, Meulders Q, Hammoud H et al.: Subcutaneous versus intravenous administration of erythropoietin improves its efficiency for the treatment of anaemia in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 6): 40-43.
 58. Bovy C, Dubois B, Popovic A et al: Mode of administration of erythropoietin (rHuEpo) - Does it matter? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1951A-1952A. (abstract)
 59. Pegleri A, Roco R, Rodriguez JA et al: Valuation upon the route of administration of rHuEPO in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 1430A (abstract)
 60. Castro MCM, Abensur H, Centeno JR et al: Comparison between thrice-weekly intravenous and once-weekly subcutaneous administration of rHuEPO in hemodialysis patients. *Dial Transplant* 1994; 23: 132-134, 142.
 61. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T et al: Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 59-62.
 62. Harris BA, Epstein PE: Out of Thin Air: The Evolving Enigma of Erythropoietin and Neocytolysis. *Annals Intern Med* 2001; 134: 710-712.
-

A gyakori, illetve ritka dialízis alatt jelentkező hypotonia összefüggése a halálozással krónikus hemodializált betegek között

The effect of frequent- and occasional dialysis associated hypotension on survival of patients on chronic hemodialysis

Tislér András¹, Akócsi Katalin², Borbás Béla², Fazakas László², Ferenczi Sándor², Görögh Sándor², Kulcsár Imre², Nagy Lajos², Sámik József², Szegedi János², Tóth Eszter², Wágner Gyula², Kiss István²

²EuroCare Nephrológiai Hálózat

¹Semmelweis Egyetem 1. Sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):180–185.

ÖSSZEFOGLALÁS Az intradialitikus hypotonia összefüggését a mortalitással korábban nem vizsgálták. Munkánkban a gyakran, illetve ritkán hypotóniás krónikus hemodializált betegek túlélését hasonlítottuk össze olyan betegek mortalitásával, akiknél hypotonia nem fordul elő.

Az EuroCare Nephrológiai Hálózat krónikus hemodializált betegei (n=958) között 1998-ban végzett 10 hónapos bevezető fázis során 77 gyakran hypotóniás (≥ 10 IDH epizód/10 hónap), 101 ritkán hypotóniás (1-2 IDH epizód/10 hónap) és 85 nem hypotóniás (0 epizód/10 hónap) beteg került felismerésre. Ezen 263 beteget átlagosan 27 (0,3–37) hónapig követtük és a három csoportba tartozó betegek mortalitását hasonlítottuk össze log-rank teszt és többváltozós Cox-modell segítségével.

A gyakran hypotóniás csoportban 45 (58%), a ritkán hypotóniás csoportban 47 (47%) és a nem hypotóniás csoportban 33 (39%) halálesetet észleltünk a követés során. A halálozási ráta (esemény/100 betegév) a három csoportban 37 ($p=0,013$ vs n-IDH), 26 ($p=0,375$ vs n-IDH), illetve 21 volt, ami arra utal, hogy a gyakran hypotóniás betegek között a halálozás rizikója szignifikánsan nagyobb a nem hypotóniás betegekéhez képest [relatív rizikó 1,77(1,13-2,77)]. A többváltozós Cox-modellben ugyanakkor, ami a hypotonia mellett számos a betegre vonatkozó demográfiai és klinikai adatot tartalmazott, sem a gyakori sem a ritkán előforduló hypotonia nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a halálozással.

Gyakori intradialitikus hypotonia esetén a betegek túlélése szignifikánsan rövidebb összehasonlítva olyanokkal, akiknél hypotonia nem fordul elő. Eredményeink ugyanakkor nem támogatják azt a feltételezést, hogy a gyakori hypotonia a betegek komorbiditásától és demográfiai jellemzőitől független mortalitási rizikótényező.

Kulcsszavak: hemodialízis szövődmény, komorbiditás, kohort vizsgálat, hypotonia, túlélés

Levelezési cím:

Dr. Tislér András
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
1083 Korányi S. u. 2/a, Budapest
e-mail: atisler@axelero.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszer
Eredmények
Irodalom

ABSTRACT The association of symptomatic intradialytic hypotension with mortality has not previously been investigated in patients on maintenance hemodialysis. Our objective, therefore, was to access the effect of frequent- or occasional intradialytic hypotension on survival compared to those with no hypotensive events.

During a 10-months run-in period in 1998, 77 patients with frequent hypotension (≥ 10 hypotensive events/10 months), 101 patients with occasional hypotension (1-2 events/10 months), and 85 patients with no hypotension (0 events/10 months) were identified among all 958 patients of the EuroCare Nephrological Network. These 263 patients were followed for a median of 27 months (range 0.3-37) and survival of the patients in the three groups were compared by log-rank test and multivariate Cox-proportional hazards model.

Forty five patients (58%) with frequent hypotension, 47 (47%) with occasional hypotension, and 33 (39%) with no hypotension died during the follow up. Mortality rates (deaths/100 patient year) were 37 ($p=0.013$ vs. no-IDH), 26 ($p=0.375$ vs. no-IDH), and 21 in the three groups, respectively. This indicates significantly increased mortality risk in patients with frequent hypotension as compared to those with no such events (relative risk 1.77[1.13-2.77]). In multivariate proportional hazards regression, however, were several demographic and clinical characteristics have been adjusted for, neither frequent- nor occasional hypotension was associated with survival.

Mortality in patients with frequent intradialytic hypotension is significantly higher than in those without such events. After adjustments for demographic a clinical characteristics of the patients, however, frequent intradialytic hypotension does not seem to independently effect survival.

Key words: co-morbidity, cohort study, hemodialysis-complication, hypotension, survival

BEVEZETÉS

Az intradialitikus hypotonia (IDH) a hemodialízis leggyakoribb akut szövődménye, amellyel a kezelések mintegy 10-30%-a során találkozunk (1). Az IDH hátterében egyrészt a kezelés alatt bekövetkező plazmavolumen-csökkenés, másrészt az annak hatását ellensúlyozni hivatott cardiovascularis és neurohormonális folyamatok elégtelensége áll (2-5). Az IDH rizikóját a dialíziskezeléssel összefüggő faktorok mellett a betegek demográfiai (pl. idősor), biokémiai jellemzői és kísérőbetegségei (pl. diabetes, coronaria-betegség) befolyásolják – elsősorban a fent említett ellenreguláló mechanizmusok gátlásával (6-9). Figyelembe véve, hogy a dialízispopulációban az idős, számos kísérőbetegségben szenvedő betegek aránya növekszik, nem meglepő, hogy az IDH gyakorisága nem csökkent lényegesen az elmúlt évek során, a dialízistechnikában megfigyelt fejlődés ellenére (10, 11). Korábbi vizsgálatunk igazolta a fenti faktorok gyakori előfordulását IDH esetén (12).

Bár kétségtelen, hogy a panaszt és tüneteket okozó hypotoniák számos kellemetlenséggel járnak a beteg, és többletmunkával az ellátó személyzet számára, az IDH fő klinikai jelentősége mégis ezen epizódoknak a morbiditással és elsősorban a mortalitással való lehetséges összefüggésében rejlik. Több mechanizmus is feltételezhető lenne az IDH és mortalitás között esetleg fennálló kapcsolat hátterében, mint például a hypotonia provokálta

cerebrális vagy coronariaischaemia, arrhythmia, illetve kisebb Kt/V. Bár több megfigyelés adat támogatja az alacsony pre-, illetve poszt-dialitikus systolés vérnyomás összefüggését a nagyobb cardiovascularis mortalitással (14, 15), ugyanakkor a gyakori- vagy ritkán előforduló IDH közvetlen összefüggését a mortalitással korábban nem vizsgálták.

Ezért jelen munkánk elsődleges célja a gyakori, illetve ritkán előforduló IDH és a mortalitás összefüggésének vizsgálata volt krónikus hemodializált betegek között, amelynek során egyúttal a feltárt kapcsolatnak a demográfiai, klinikai paraméterektől valamint komorbiditástól való függetlenségét is teszteltük.

MÓDSZER

Prevalens kohorsz vizsgálatunkban gyakran hypotoniás (gy-IDH), ritkán hypotoniás (r-IDH) és hypotoniás epizódokat nem mutató (n-IDH) krónikus hemodializált betegek mortalitását hasonlítottuk össze a követési periódus során. A részt vevő betegek kiválasztására egy 10 hónapos bevezető fázisban került sor az EuroCare Nephrologiai Hálózat 11 dialízisállomásán krónikusan kezelt 963 páciens közül 1998-ban. A beválasztáshoz használt és az egész hálózatot érintő akkori felmérésben az IDH definíciója a következő volt: a systolés vérnyomás hirtelen csökkenése 90 Hgmm alá vagy abszolút értékben több mint 30 Hgmm-rel, amely vérnyomáscsökkenést a hy-

potoniára jellemző panaszok és tünetek kísérték, és amely vérnyomáscsökkenés normo- vagy hypertoniás folyadék infúzióját tette szükségessé. Azon betegek, akiknél 10 vagy több IDH epizód volt a bevezető fázisban kerültek a gyakran hypotonás (gy-IDH), azok, akiknél 1 vagy 2 IDH esemény volt, kerültek a ritkán hypotoniás (r-IDH), akiknél pedig nem fordult elő IDH (n-IDH), kerültek a referencia csoportba.

A bevezető fázist követően a három csoport betegeit átlagosan 27 (0,3-37) hónapig követtük, és a követés elsődleges végpontja az összmortalitás volt. Egy beteg adatait az analízishez vagy az elsődleges végpont elérésekor, vagy transzplantációkor, vagy az adott állomásról való áthelyezésre, vagy a dialízis befejezésekor, vagy a követési periódus végén zártuk le.

A beteggel összefüggő változókat (demográfia, biokémiai és klinikai adatok, kísérőbetegségek) a kezelőorvos rögzítette a bevezető fázis elején a kórlapokból. Az adatgyűjtők természetesen nem ismerhették a későbbi betegbesorolást, ami a szisztémás torzítás lehetőségét csökkenti. A rögzítésre került anamnesztikus és laboratóriumi adatok (1. táblázat) a három csoport között fennálló különbségek felismerését szolgálták, amelyek a mortalitással való lehetséges kapcsolatokon keresztül az egyváltozós analízis eredményeit torzíthatják. A laboratóriumi adatok három havi laborérték átlagát jelentik. Az egykompartmentes Kt/V mérésére a bevezető fázisban került sor a Daugirdas-féle képlet alkalmazásával (16), amelyet a reziduális vesefunkció figyelembe vételével korrigáltunk (17). A dialízisre vonatkozó adatok (vérnyomás, ultrafiltráció stb.) IDH betegek esetén azon kezelésekből származnak, amelyek során a hypotoniás epizódok előfordultak, míg a n-IDH csoportban 10 db, hónap eleji kezelés paramétereinek átlagát rögzítettük.

A fő analízis során a három csoport Kaplan–Meier-féle túlélési görbéjét ábrázoltuk, és azokat a log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kovariánsok hatásának kiküszöbölésére a gy-IDH és r-IDH kapcsolatát a túléléssel Cox-féle proportional hazards

1. táblázat

A dialízis alatt gyakran-, illetve ritkán hypotoniás, valamint a nem hypotoniás betegek demográfiai, klinikai és biokémiai adatai a bevezető fázis elején

	Gyakori IDH	Ritka IDH	IDH nem fordul elő
Betegszám	77	101	85
Kor, év	63,4 (13,0) ### ***	56,6 (14,9)	55,2 (14,0)
Férfi, %	34 (26) # ***	53 (53)	62 (53)
Dialízis ideje, hónap	44,9 (29,0)	46,1 (26,1)	40,3 (24,6)
Szárazsúly, kg	66,2 (13,9)	68,5 (16,2)	67,7 (14,6)
Coronariabetegség, %	62 (48) # ***	46 (46)	38 (32)
Diabetes mellitus, %	25 (19)	17 (17)	15 (19)
Hypertonia, %	68 (52)	63 (64)	79 (67)
Májbetegség, %	4 (3)	11 (11)	13 (11)
Laboratóriumi adatok			
Haematocrit, %	30,4 (2,9)	31,0 (4,1)	31,6 (4,5)
Kalcium, mmol/l	2,31 (0,19)	2,33 (0,21)	2,32 (0,20)
Foszfor, mmol/l	2,02 (0,51) ### ***	1,80 (0,47)	1,80 (0,50)
Albumin, g/l	38,3 (3,65)	38,9 (3,56)	38,8 (4,47)
Kt/V	1,13 (0,33)	1,09 (0,29)	1,16 (0,26)
Gyógyszerelés, %			
Béta-blokkoló	22 (17)	26 (26)	32 (27)
Ca-csatorna blokkoló	38 (29) **	51 (51)	59 (50)
ACEI	39 (30)	54 (54)	46 (39)
Diuretikum	35 (27) **	29 (29) ***	57 (48)
Alfa-blokkoló	26 (20)	29 (29)	24 (20)
Hosszú hatású nitrát	48 (37) ##	27 (27)	39 (33)
Dialízisadatok			
Kezelés hossza, h	3,9 (0,24)	3,9 (0,26)	4,0 (0,31)
Predialízis SBP, Hgmm	132 (18) ***	130 (24) ***	144 (17)
Predialízis DBP, Hgmm	79 (8) ***	79 (9) ***	83 (10)
UF ráta, ml/h	858 (239)	857 (323)	895 (316)
UF a testsúly %-ában	5,1 (1,9)	5,1 (2,0)	5,5 (2,3)

Folyamatos változó esetén a számok átlagot (SD), kategorikus változók esetén %-t (n) jelentenek.

Rövidítések: ACEi, angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor; SBP: systolés vérnyomás; DBP: diastolés vérnyomás; UF, ultrafiltráció

$p < 0,001$, ## $p < 0,01$, # $p < 0,05$ vs „hypotonia ritkán fordul elő”

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ vs „hypotonia nem fordul elő”

EREDMÉNYEK

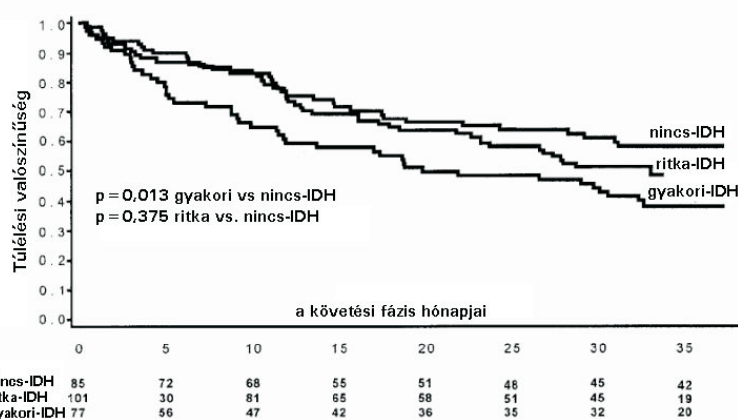
A bevezető fázis végén 96 beteg került a gy-IDH, 130 a r-IDH és 168 a n-IDH csoportba a hálózat 958 kezelt betegéből. Ezen résztvevők kiindulási keresztmetszeti adatait korábban publikáltuk (12). A követés során 77 gy-IDH, 101 r-IDH és 85 n-IDH beteg adatát tudtuk begyűjteni és analizálni. A követésből kiesett, illetve az analízisbe bekerült betegek kiindulási adatai nem különböztek szignifikánsan egymástól, így a betegkiesésből származó torzítás hatása eredményeinkre feltehetően elhanyagolható.

Az analízisbe bekerült betegek demográfiai, klinikai és dialízis adatait az 1. táblázat tartalmazza. A gy-IDH csoportba tartozó betegek szignifikánsan idősebbek voltak, köztük a nők voltak többségben, coronariabetegség gyakrabban fordult elő, valamint a szérumfoszforszint magasabb volt, mint a másik két csoportban. Szintén a gy-IDH csoportban volt a leggyakrabban a hosszú hatású nitrát- és legritkább a kalciumcsatorna-blokkoló kezelés. A hypotonás csoportok betegei között kevesebben kaptak diureticumot, és a predialízis vérnyomás alacsonyabb volt, mint a n-IDH csoportban.

Az 1. ábra mutatja a betegek Kaplan–Meier túlélési görbéit. A követés során a gy-IDH betegek 58,4%-a ($n=45$, $p=0,013$ vs n-IDH), a r-IDH betegek 46,5%-a ($n=47$, $p=0,375$ vs n-IDH) és a n-IDH betegek 38,8%-a ($n=33$) halt meg. A medián túlélési idő a gy-IDH csoportban 19,9 (95% megbízhatósági intervallum 11,8–32,6) hónap volt. Egyváltozós Cox-féle túlélési modellben a következő variánsok mutattak szignifikáns kapcsolatot a halálozással: gy-IDH (relatív rizikó (RR)=1,77 [1,13–2,77] vs n-IDH), kor (RR=1,04 [1,03–1,06], 1 év növekedésre), diabetes (RR=1,95 [1,30–2,93]), coronariabetegség (RR=2,07 [1,44–2,97]), Kt/V (RR=0,89 [0,83–0,95] 0,1 egység növekedésre), albuminszint (RR=0,96 [0,92–0,99] 1 g/l növekedésre), béta-blokkoló használat (RR=0,60 [0,38–0,94]), kalciumcsatorna-blokkoló használat (RR=0,69 [0,48–0,98]), hosszú hatású nitráthasználat (RR=1,53 [1,08–2,18]). A többvált-

módszerrel is vizsgáltuk. A modellben a n-IDH csoportot tekintettük referenciának. A végső multivariáns modellbe kerülő változók a hypotonia mellett az életkor, a nem, a dialízisen töltött idő, valamint azon egyéb paraméterek voltak, amelyek egyváltozós

vizsgálatban szignifikáns összefüggést mutattak a halálozással. Az analízist a SAS statisztikai program 6,11 változatával végeztük, és azon tesztek eredményét tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ahol a kétoldalas p értéke kisebb volt, mint 0,05.



tozós modellben sem a gy-IDH ($RR=1,02$ [0,62–1,68]), sem a r-IDH ($RR=0,93$ [0,58–1,50]) nem mutatott szignifikáns összefüggést a halálozással a n-IDH csoporthoz képest (2. táblázat).

A 2. ábra mutatja a halálok szerinti megoszlást. A legtöbb haláleset mindhárom csoportban cardiovascularis eredetű (hirtelen halál vagy cerebrális vagy cardialis) volt: gy-IDH 71,1%, r-IDH 70,2%, n-IDH 78,8%. Az analíziseket megismételtük a cardiovascularis mortalitás, mint végpont alkalmazásával, de a fő analízis következtetéséhez hasonlóan, a multivariáns modellben sem a gy-IDH, sem a r-IDH nem mutatott szignifikáns összefüggést a cardiovascularis halálozással.

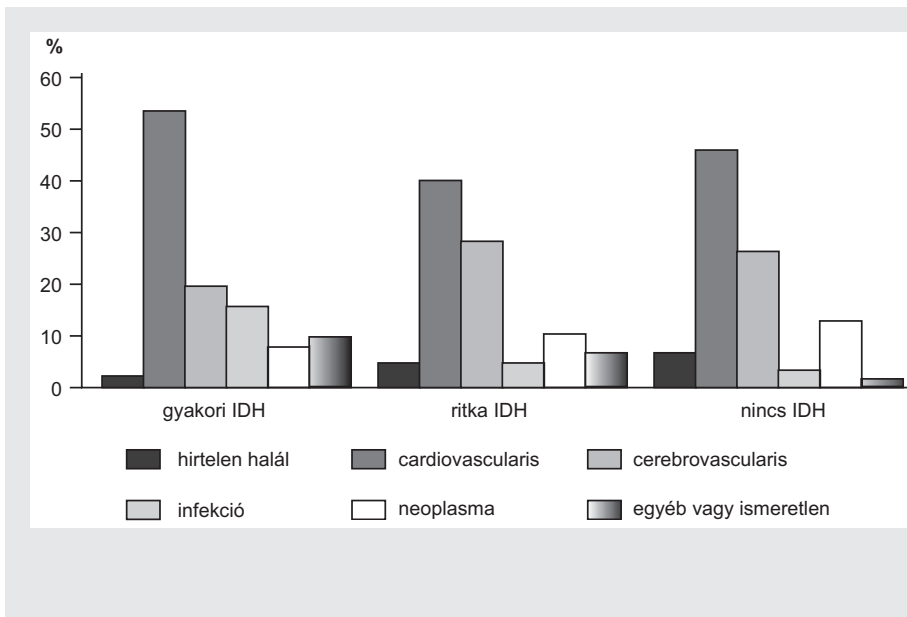
MEGBESZÉLÉS

A krónikus hemodializált betegek között végzett kohorsz vizsgálatunk célja a gy-IDH, r-IDH és n-IDH betegek túlélésében tapasztalható különbségek feltárása volt. A vizsgálat fő eredménye, hogy kimutattuk a gy-IDH betegek szignifikánsan nagyobb mortalitását a n-IDH betegekéhez képest. Abban az esetben ugyanakkor, ha a betegek demográfiai és klinikai jellemzőit is figyelembe vettük az analízis során, a gy-IDH nem növelte a halálozás veszélyét, azaz nem volt önálló rizikótényező.

Az IDH a dialíziskezelések gyakori szövődménye (1), amelynek veszélyét a kezeléssel összefüggő faktorok (ultrafiltrációs ráta, hőmérséklet, táplálkozás stb.) mellett számos, a beteggel kapcsolatban álló jellegzetesség (életkor, diabetes, coronariabetegség, balkamra-hypertrophia, neuropathia stb.) befolyásol (2-9). Ez utóbbi faktorok feltehetően a dialízis és ultra-

filtráció során csökkenő plazmavolumen hemodinamikai kompenzáciáért felelős folyamatokat (artériás tónus, plazma-újratelődés, vénás kapacitás, kamrai telődés, sympathicus aktivitás) gátolva növelik a hypotonia veszélyét (2-4). Ezen, a beteggel összefüggő rizikófaktorok gyakori előfordulását IDH esetén jelen vizsgálatunk is igazolta, hiszen a gy-IDH betegek idősebbek voltak, több cardiovascularis kórokbetegséggel.

Az IDH fő klinikai jelentősége annak a morbiditással és mortalitással való esetleges összefüggésében rejlik, amely kapcsolatot követéses vizsgálatban korábban nem tanulmányozták. Több, egymást nem kizáró mechanizmus is magyarázhatja összefüggést az IDH és mortalitás között: egyrészt, az IDH, a klasszikus rizikófaktoroktól függetlenül is, növelheti a halálozás esélyét a dialízis alatt bekövetkező vérnyomásesés okozta myocardialis ischaemián, arrhythmian vagy cerebrális keringészavaron keresztül. Ezen magyarázatot támogathatja a veseelégtelenségben gyakori endothelialis funkciózavar, az atrériás érfal funkcionális és strukturális elváltozásai, valamint a reológiai eltérések, amelyek



mind a perfúzió rezerv kapacitásának csökkenése irányában hatnak (13). Másrészt nem kizárt, hogy a gyakori IDH miatt a dialízis hatékonysága és a Kt/V csökken ebben a betegcsoportban, ami szintén a mortalitás növekedése irányába hathat. Harmadrészt elképzelhető, hogy az IDH csak jelzője olyan, a háttérben álló rizikófaktoroknak (pl. időskor, diabetes) amelyek párhuzamosan mind az IDH, mind a mortalitás veszélyét növelik. Ebben az esetben ugyanakkor az IDH nem fog kapcsolatot mutatni a mortalitással multivariáns analízisben, ahol ezen háttérben álló rizikófaktorok figyelembe vételére is lehetőség van. Természetesen a fenti három lehetőség kombinációja sem kizárt az IDH és mortalitás között fennálló kapcsolat magyarázatára.

Vizsgálatunkban a gy-IDH-ban szenvedő betegek túlélése szignifikánsan rövidebb volt a n-IDH csoporthoz képest, míg a r-IDH nem jelentett mortalitási rizikót. A gy-IDH esetén megfigyelt 77%-kal nagyobb halálvesztés arra világít rá, hogy a gyakori hypotoniás epizódokat a nagyobb mortalitásra utaló figyelmeztető jelként kell értékelni a klinikai munka során. Vizsgálatunkban az életkor, kísérőbetegségek, laboratóriumi és terá-

piás adatokhoz illesztett multivariáns analízisben ugyanakkor a gy-IDH már nem mutatott összefüggést a halálozással. Ez az eredmény arra utal, hogy a fent részletezett három lehetőség közül az első fennállta nem valószínű, azaz arra, hogy a gy-IDH nem önálló, a klasszikus rizikófaktoroktól független mortalitási rizikótényező.

A kisebb Kt/V esetleges szerepének tisztázására vizsgálatunk nem alkalmas, hiszen a Kt/V meghatározása nem a hypotoniával szövődött kezelések alatt történt, így nem is volt várható, hogy értéke a kontrollhoz képest alacsonyabb legyen a hypotoniás csoportokban. A Kt/V kihagyása az adatok újraszámolása során nem befolyásolta következtetéseinket.

Fel kell hívni a figyelmet vizsgálatunk több hiányosságára: egyrészt, a vizsgálatban résztvevők prevalens, ezáltal heterogén, dializált betegek voltak, akiknek a bevezető fázis 10 hónapját túl kellett élniük ahhoz, hogy a vizsgálat követési fázisába kerüljenek. Ez a két tényező, ti. a keresztmetszeti populáció és a túlélési torzítás (survival bias) lehetősége következtetéseink általánosíthatóságát csökkenti. Másrészt, a hypotoniás epizód definíciója követte az irodalomban elfogadott kritériumokat, de a gy-IDH

(10 vagy több epizód), illetve r-IDH (1-2 hypotoniás epizód) IDH meghatározása (standardok hiányában) önkényes volt. Ezen utóbbi hiányosság miatt nem kizárt, hogy más definíció (pl. gy-IDH: 15 vagy több hypotoniás epizód) esetén az eredmények a többváltozós analízisben is mutattak volna összefüggést a halálozással. Ilyen számolást természetesen *post hoc* analízisnek kellene tekinteni. Harmadrészt, nem rendelkezünk közvetlen adatokkal a három csoportba tartozó betegek maradék diuresiséről, ami összefüggésben állhat mind a hypotoniás epizódok előfordulásával (így a csoportbeosztással), mind a mortalitással. Ennek a változónak kovariánsként való felhasználása ugyanakkor végső következtetésünket kevésbé valószínű, hogy befolyásolta volna. Negyedrészt, a többváltozós analízis eredményeként kapott széles 95%-os megbízhatósági tartomány (0,62–1,68) nem zárja ki a gy-IDH és mortalitás közötti, az egyéb rizikófaktoroktól független kapcsolat fennálltát, bár a becslt középérték az 1-től alig különbözik ($RR=1,02$). A statisztikai erő, azaz az esetszám növelése lehetne ebben segítségre. Végül pedig további hiányosság az is, hogy a követési fázisban nem gyűjtöttünk információt az IDH epizódok előfordulásáról. A követés során ugyanakkor specifikus, a hypotoniára vonatkozó intervenció nem történt (a klinikai gyakorlatban megszokott beavatkozásoskon kívül), így kevésbé valószínű, hogy a betegcsoportok között jelentős mértékű keveredés (crossing-over) zajlott volna le.

Összefoglalva, gy-IDH, r-IDH és n-IDH krónikus hemodializált betegek túlélésének vizsgálatából arra a következtetésre jutottunk, hogy a gy-IDH a nagyobb mortalitási rizikó figyelmeztető jele. Adataink ugyanakkor nem támogatták azt a feltételezést, hogy a gy-IDH a betegek korától és komorbiditásától független, oki kapcsolatban állna ezen populáció nagyobb halálozásával.

IRODALOM

1. Heinrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30:605-612.
 2. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 4):S11-S17.
 3. Passauer J, Büssemaker E, Gross P. Dialysis hypotension: Do we see the end of tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3024-3029.
 4. Sherman RA. Intradialytic hypotension: an overview of recent, unresolved and overlooked issues. *Seminars in Dialysis* 2002; 15:141-143.
 5. Andrulli S, Colzani S, Mascia F et al. The role of blood volume reduction in the genesis of intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1244-1254.
 6. Raine AEG. The susceptible patient. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 2):6-10.
 7. Heinrich WL. Dialysis consideration in the elderly patient. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:339-341.
 8. Leunissen KML, Kooman JP, van Kuijk W, van der Sande F, Luik AJ, van Hooff JP. Preventing haemodynamic instability in patients at risk for intra-dialytic hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 2):11-15.
 9. Sato M, Horigome I, Chiba S, et al. Autonomic insufficiency as a factor contributing to dialysis-induced hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1657-1662.
 10. Movilli L, Camerini C, Zein H, et al. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:541-547.
 11. Oliver MJ, Edwards MJ, Churchill DN. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis related symptoms. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:151-156.
 12. Tislér A, Akócsi K, Hárshegyi I, et al. Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis associated hypotension. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25:97-102.
 13. Schreiber MJ. Clinical dilemmas in dialysis: managing the hypotensive patient. Setting the stage. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 4):S1-S10.
 14. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. „U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:561-569.
 15. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:507-517.
 16. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1205-1213.
 17. Gotch FA, Keen ML. Care of the patient on hemodialysis. In Cogan MG, Garovoy MR. (eds.), *Introduction to dialysis* (2nd ed). New York, Churchill, 1991.
-

Az idős donorokból történt veseátültetés javuló eredményei Budapesten

Improving results of renal transplantation from elderly donors: the Budapest experience

Végső Gyula, Máthé Zoltán, Péter Antal, Perner Ferenc, Járay Jenő

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):186–192.

ÖSSZEFOGLALÁS A veseátültetésre váró betegek és a beültethető szervek, donorhiányból adódó számbeli különbsége indokolja, hogy megfelelő feltételek esetén, az „ideálistól” eltérő, úgynevezett marginális, például idős korú donorokból is ültessünk át veséket. Célkitűzésünk, hogy klinikánk anyagát elemezve, a 60 év feletti donorokra vonatkozó, korábbi, már feldolgozott időszak (I.: 1994–1998) adatait összevessük két továbbiéval (II.: 1999–2000 szeptember, III.: 2001–2002 július), vajon sikerült-e az eredmények javítását célzó törekvéseinket megvalósítani. A legfontosabb adatokat a fenti 3 időszak sorrendjében tüntettük fel. *Donor adatok* (Magyarország): 60 év feletti donorok száma: 40–28–31, donációs arányuk: 5,7–10,6–12,9%, átlagéletkoruk: 63,4–64,5–63,8 év. A szérum kreatininértékek átlaga: 109–91–94 $\mu\text{mol/l}$. Utolsó óradiuresis átlaga: 473–219–276 ml. Keringés támogatási igény: 81–85–70%. *Recipiens adatok* (Budapest): Recipiensok száma: 59–30–37, átlagéletkoruk: 49–53–54 év. A 60 év feletti aránya: 17–33–27%. Humán leukocytantigén egyezés mértéke: 3–3–3. Soha nem működő vesegraft: 8,5–0–2,8%. Azonnal működő graft: 46–77–78%. Akut rejectio aránya: 35–36–32%. A szérum kreatinin átlaga (1. hónap végén): 243–230–181 $\mu\text{mol/l}$. 1 éves grafttúlélés: 71,2–91–92%. 1 éves betegtúlélés: 88,2–96,6–97,2%. Összefoglalva, az eredmények javulása látható mind a korai vesefunkció, mind az 1 éves graft- és betegtúlélés tekintetében. A donor alkalmasságának pontos megítélésére, a korrekt donorkezelésre, a korban jobban egyező recipiens választásra, valamint a hideg ischaemiás idő csökkentésére való törekvésünk megvalósulását, a sebészeti technika és az immun-suppresszió finomodását látjuk ennek magyarázatánaként.

Kulcsszavak: donorhiány, veseátültetés, idős donor

ABSTRACT Background: As the demand for kidney transplantation has become greater than the availability of cadaveric organs, the transplant communities worldwide are expanding the traditional donor criteria used for renal transplantation. This policy, under strict criteria, involves the use of elderly (>60 years) brain dead donors. Aim: In this study we reviewed our experience of using elderly cadaveric donors for kidney transplantation, investigating the influence of donor parameters on early graft function and graft survival. Our aim was to compare our new data with the outcomes of a period analysed before (1994–1998). Materials and methods: A retrospective comparative analysis of three periods was performed: 1994–1998 (P I.), 1999–September, 2000 (P II.) and 2001–July, 2002 (P III.). The number of elderly donors was 40 for P I., 28 for P II. and 31 for P III., respectively. The mean donor age was 63.4–64.5–63.8, mean diuresis 473–219–276 ml/hour. The need of vasopressors during the donor management was 81–85–70%. The number of kidney recipients was 59–30–37, mean age 49–53–54

Levelezési cím:

Dr. Végső Gyula
Semmelweis Egyetem, Budapest, ÁOK,
Transzplantációs és Sebészeti Klinika
1082 Budapest, Baross u.23.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Betegek és módszer
Eredmények
Megbeszélés
Irodalom

RÖVIDÍTÉSEK

Cy-A	cyclosporin-A
MMF	mycophenolate mofetil
Tacr	tacrolimus
P	prednisolon

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki Dr. Dinya Elek úrnak a statisztikai számítások elvégzésében nyújtott önzetlen segítségért.

years, recipients >60 years ratio: 17-33-27%, HLA mismatch: 3–3–3. Results: The occurrence of primary non-function was 8.5–0–2.8%, acute rejection rate 35–36–32%. The mean serum creatinine at 1 month was 243-230-181 $\mu\text{mol/l}$, one year graft survival 71,2–91–92% and one year patient survival 88,2–96,6–97,2%, respectively. Conclusion: There has been a considerable improve in the outcomes regarding one year graft- and patient survival. To summerize, we believe that, with careful donor and recipient evaluation, individualized immunosuppression, shorter ischemic time and age-matching, the results of renal transplantation from elderly donors could achieve the outcomes of „optimal” cadaveric kidney transplantation.

Key words: donor shortage, renal transplantation, elderly donors

BEVEZETÉS

A magyarországi veseátültetés a közelmúltban ünnepelte történetének 30. évfordulóját. A hazai első, 1973. november 14-én végzett „úttörő” műtét óta a vesetranszplantáció a krónikus veseelégtelenség alternatív kezelési módjaként itthon is elfogadott, rutin eljárássá vált. Az eltelt három évtized alatt több mint 4000 veseátültetésre került sor. A növekvő igényektől ugyan elmaradva, de különösen az utóbbi 10 év során gyarapodott a transzplantációk, és ezzel, az új életet élő vesebetegek száma is (1. ábra). 1993-tól 1997-ig egyenletes az emelkedés, ebben az évben történt a legtöbb veseátültetés (307), majd két év alatti 20%-os visszaesés után ismét javuló a tendencia, 2003-ra megint elértük a 300 feletti (303) műtéti számot.

A növekedés kedvező, ezzel párhuzamosan azonban, évről évre, egyre többen kerülnek vesetranszplantációs várolistára is. A 2003-as esztendő végén 1000–1050 közötti beteg szerepelt rajta, míg ez a szám 2000-ben még 800–850 körüli volt. A javuló transzplantációs adatok ellenére az alapvető probléma nem változott, a veseátültetések száma elmarad az igényektől. Az elmaradás egyik legfontosabb oka a donorhiány, mely nem hazai sajátosság, hanem világjelenség. A hiány csökkentésére mindenütt törekednek, mind az élő, mind a cadaver donoros transzplantációk számának növelésével. Ennek egyik lehetősége, ha az „ideálistól” eltérő, valamilyen okból „marginálisnak” véleményezett agyhalottak szerveit is átültetjük. A marginalitás megjelölés azt fejezi ki, hogy bár a donor nem rendelkezik az adott

szerv transzplantációját kizáró tényezővel, mégis, bizonyos paraméterei miatt kockázatot hordoz a szervátültetés sikerét illetően. A vesedonorok esetén a marginális kategóriába sorolók ok lehet a túl fiatal (>2-4 év) és az idősebb életkor (55-60<). Ide tartozik a több mint 10 éve fennálló hypertonia és a diabetes mellitus is, egyébként még normális vesefunkciós értékek mellett (1). A hepatitis-B, -C vírus, és a HIV egyébként donációs kontraindikációt jelent, de szóba jön a transzplantáció a vírust már hordozó betegeknek, hozzájárulásuk esetén (2). A donor keringési labilitása, tartósabb hypotensio a kezelése során, illetve az úgynevezett non-heart beating donor a veseperfúzió, ischaemia szempontjából jelenthet hátrányos helyzetet (3, 4). További példa a marginalitásra a vese sérülése az eltávolításkor, a kettőnél több artériával rendelkező vagy köves vese, ha a szervkivétel során a vese a konzerváló oldattal, többnyire arteriosclerosis miatt gyengén, lassan perfundálható, és az a helyzet is, amikor az egyébként „ideális” vese beültetésére 32–36 óra hideg ischaemiás idő (cold ischemic time – CIT) elteltével kerül sor. A marginális vesék felhasználását az „ideális” donorok hiányából fakadó helyzet kényszerítette ki. Az átültetés sok vitára ad okot, érvek és ellenérvek egyaránt felsorakoztathatók. Mellette elsősorban az szólhat, ha a marginális szervek átültetésével elért eredmények elfogadhatók, ezzel annak jogosultságát alátámasztják. A magyarországi gyakorlatban a marginalitás okai közül a donor idősebb kora a leggyakoribb. Az életkor előre haladásával párhuzamosan, a vesében végbemenő morfológiai változások (működő nephronok számának csökkenése, a glomerulosclerosis arányának növekedése, arterio-arteriolosclerosis stb.) következményeként a vesefunkció fokozatos beszűkülésével (RBF, GFR, kreatinin-clearance csökkenése) kell számolnunk. A marginalitás oka tehát a csökkent funkcionális kapacitás. A vesetranszplantáció szempontjából a szakirodalom a donor életkort 55–60 év felett tekinti idősnak. Munkacsoporthunk ezt a határt 60 évben határozta meg. A Transzplantációs és Sebészeti Klinika 1994-ben történt megnyitását

követő első 5 éves időszakának (1994–1998) munkáját elemezve, az idős donorokból történt veseátültetés korai eredményeiről a 2000. évben írt cikkünkben (5), szintén a Hypertonia és Nephrologia folyóirat hasábjain számolhattunk be. Akkori adatainkat felidézve, az I éves grafttúlélés 71,2%, az I éves betegtúlélés pedig 88,2% volt. Bár ezek az adatok érdemben nem maradtak el a nemzetközietől, mégsem adtak okot az elégedettségre. Határozott szándékunk volt az eredmények javítása, melyet „...a 60 év feletti agyhalottak donoralkalmasságának precízebb megítélésétől, a korrekt donormanagementtől, a hideg ischaemiás idő és a handling time csökkenésétől” és a korban jobban egyező recipiensek választásától vártunk.

Azt, hogy az említett első 5 éves időszakhoz képest történt-e változás, javultak-e az eredmények, másfél év elteltével vizsgáltuk meg először, majd újabb másfél esztendő adatainak összegyűlte után másodszor is elemzést végeztünk. Az így adódó három időperiódus eredményeit hasonlítottuk össze és mutatjuk be közleményünkben.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

A 60 év feletti donorokból történt, a veseátültetéssel összefüggő donor és recipiens adatokat retrospektív módon elemeztük a következő 3 időszakban:

- I.: 1994.01.01.–1998.12.31.
- II.: 1999.01.01.–2000.09.01.
- III.: 2001.01.01.–2002.07.01.

Az eredményeket a 3 időszak (I., II., III.) sorrendjében adjuk meg. A statisztikai számításokat ANOVA és Kaplan-Meier analízis segítségével végeztük.

A donorok adatai.

- Az adott időszak összes donorának száma Magyarországon: 704–264–240 volt.
- A 60 évnél idősebb donorok
 - száma: 40–28–31,
 - arányuk: 5,7%–10,6%–12,9%.

- Átlagéletkoruk: 63,4(60–72) év – 64,5(60–71) év – 63,8(60–71) év volt.
- A férfiak és nők aránya:
 - I: 72,5/27,5%,
 - II: 57/43%,
 - III: 52/48%.
- Az agyhalál okai:
 - koponyasérülés: 33%–14%–20%,
 - agyvérzés: 64%–75%–80%,
 - egyéb: 3%–11%–0%.

Az idős donorokból transzplantáció céljára csak a vesék kerültek eltávolításra, melyek konzerválásához Euro-Collins oldatot használtunk.

A recipiensek adatai. A vesék beültetésére a négy magyarországi transzplantációs centrumban (Debrecen, Szeged, Pécs, Budapest) került sor.

- A Budapesten transzplantált betegek száma: 59–30–37.
- Betegeink átlagéletkora: 49(15–65) év – 53(26–76) év – 54(39–69) év volt.
- A 60 év feletti recipiensek aránya: 17%–33%–27%.
- A férfiak és nők aránya:
 - I.: 49/51%,
 - II: 57/43%,
 - III: 65/35%.

EREDMÉNYEK

Az eredmények értékelésekor ugyanazokat a szempontokat vettük figyelembe, melyek az első 5 évet elemző korábbi cikkünkben (5) is megfogalmazódtak.

1. táblázat

A donáció körülményeit jellemző adatok

Időszak	I.	II.	III.
Donor: szérumkreatinin átlaga	109 μ mol/l (50–175)	91 μ mol/l (58–144)	94 μ mol/l (52–170)
Utolsó óradiuresis átlaga	473 ml (50–2000)	219 ml (80–1400)	276 ml (80–600)
Keringéstámogatás szüksége	81%	85%	70%
A systolés vérnyomás átlagértéke a donáció előtt	120 Hgmm (60–200)	125 Hgmm (70–200)	115 Hgmm (70–180)

A 60 év feletti donorok aránya 5,7%-ról 12,9%-ra, több mint a kétszeresére növekedett. A donációt jellemző adatokat az I. táblázat mutatja be. A vese kivételére normális szérumkreatinin átlagérték és megtartott diuresis mellett került sor. A donorok kezelése során gyakori gond a keringés labilitása, a hypotensio. A 115–125 Hgmm-es vérnyomás átlagérték fenntartásához a donorok 70–85%-ánál volt szükség a keringés gyógyszeres támogatására, plazmaexpander vagy catecholamin adására.

Az idős donorokból eltávolított vesék közül 59, 30, illetve 37 került klinikánkon, az adott időszakokban beültetésre. Ha az évenkénti megoszlást tekintjük, akkor az I. periódusban átlagosan 12 idős vese került évente transzplantációra, a II. időszakban 18, a III.-ban pedig már 24. A vese-recipientek átlagéletkora tudatos betegválasztásunknak (idős donorhoz idős recipiens) megfelelően, 49-ről 54 évre növekedett ($p=0,0123$). Ezzel párhuzamosan emelkedett a 60 év feletti betegek aránya is.

A veseátültetésre vonatkozó adatokat foglaltuk össze a 2. táblázatban. A donor és recipiens immunológiai egyezésének mértékében nem volt különbség, ez átlagosan 3 humán leukocytaantigén (HLA) egyezésnek felelt meg a lehetséges hatból. A hideg ischaemiás idő (CIT) a II. időszakban az elsőhöz képest jelentősen, 2 óra 37 perccel csökkent, a III. időszakban ez a különbség kevesebb, 1 óra 26 perc. A handling time – vagyis a veseátültetés azon műtéti ideje, ami a vese csípőárokba való behelyezésétől, az iliacalis

2. táblázat*A veseátültetés körülményeit jellemző adatok*

<i>Időszak</i>	<i>I.</i>	<i>II.</i>	<i>III.</i>
Veseátültetések száma	59	30	37
A recipiensek átlagéletkora	49 év	53 év	54 év
A HLA-egyezés mértéke	3	3	3
Hideg ischaemiás idő	23 óra 27 perc	20 óra 50 perc	22 óra 01 perc
Handling time	50 perc	50 perc	46 perc

erekkel történt éranastomosisok elkészültéig és a vese vérkeringésének megindulásáig (ún. declampage) telik el – érdemben nem változott, csak a III. periódusban lett 4 perccel rövidebb.

Az alkalmazott immunszuppresszív kezelés típusait tüntettük fel a 2. ábrán. Az I. időszakot a cyclosporin-A (Sandimmun), szteroid kombináció jellemezte, mely 1997-től mycophenolate mofetil (Cellcept) adásával egészült ki. Ez a szer a lymphocyták de novo purinszintézisének gátlásával fejt ki proliferációt gátló, és ezzel immunszuppresszív hatását. A II. időszakban került bevezetésre a tacrolimus (FK-506, Prograf), mely a cyclosporin-A-hoz hasonlóan calcineurin inhibitor vegyület. A nemzetközi gya-

korlatnak megfelelően szteroiddal, a III. periódusban pedig mycophenolate mofetillel is kombináltuk.

A veseátültetést követő első évben vizsgálva az akut rejectionok arányát, az 35,5%–34,2%–32,4% volt, ami mérsekelt csökkenést mutat.

A korai graftfunkciót jellemezi a diuresis megindulásának ideje, és a betegek szérumban kreatininértékének alakulása. Jelentős a javulás e téren. Az I. időszakban az átültetést követően a vesék 8,5%-a egyáltalán nem működött (primary non function/non viable kidney). Ilyen a II. periódusban egyáltalán nem, a harmadikban is csak egy esetben fordult elő. 51%-ról 77–78%-ra ($p=0,0026$), szignifikáns mértékben növekedett viszont azon vesék aránya, melyek a beültetés pillanatától

kezdve működtek. Mindezeknek is köszönhetően javult a betegek szérumban kreatininértéke. A posztoperatív 4. héten mérve, az első 5 év betegeinél az átlagérték 243 (80–600) $\mu\text{mol/l}$ volt, a II. időszakban 230 (90–415), míg a harmadikban már 181 (90–450) $\mu\text{mol/l}$ -re csökkent.

A posztoperatív szövődmények közül, az eredmények szempontjából lényeges vascularis problémákat szeretnénk kiemelni. Az első időszakban 2 esetben fordult elő vesevéna-thrombosis (3,4%), és 3 betegnél alakult ki veseartéria-stenosis (5%). A II. és III. periódusban ezek egyikét sem észleltük.

Az átültetett vese 1 éves túlélési aránya 71,2%-ról 91%-ra ($p=0,0132$), majd 92%-ra ($p=0,0093$) emelkedett.

A transzplantált betegek 1 éves túlélése a három időszakban: 88,2%–96,6%–97,2% volt ($p=0,03154$). Az elhunyt betegek adatai: az I. időszakban 11 beteg halt meg (12%), közülük 8 működő vesével. Átlagéletkoruk 47,5 (44–65) év volt. A halálokok között 72,4%-ban fordult elő infekciós szövődmény. A II. és III. időszakban 1-1 beteg hunyt el (3,4%–2,8%) 1 éven belül infekció – sepsis, illetve akut pancreatitis – sepsis következményként.

MEGBESZÉLÉS

A 60 év feletti donorokból átültetett vesék funkciójának javuló eredményei törekvéseink megvalósulását igazolják. E javulás több tényező együttesére vezethető vissza. A donorral kapcsolatosakat elemezve, a legfontosabb tényező az alkalmasság precíz megítélése. A normális szérumban kreatinin-érték, és a megtartott diuresis önmagában még nem elegendő a donációra való alkalmasság kimondásához. Figyelembe kell venni a beteg tényleges életkorát, anamnesztikus adatait. A hypertonia, cukorbetegség, a vizelet laboratóriumi eltérései, a donor érástusa, keringési paraméterei, a donorkezelés mikéntje, illetve a szerv eltávolítás során észlelték, a vesék mérete, a veseartériák állapota, sclerosisa, a veseperfüzió minősége külön-külön, és együttesen is befolyásoló tényezők a döntés-

ben. Kétséges esetben a veséből vett biopsia szövettani lelete adhat többlet információt a vese beültethetőségének elbírálásakor (6). A mérlegelés eredményeként az idős donorok vagy a belőlük eltávolított vesék 10–12,5–11,5%-át nyilvánítottuk az átültetésre alkalmatlannak.

Az idős vesegraftok „sérülékenyebbek”, érzékenyebbek az ischaemiával szemben, ezért volt fontos a hideg ischaemiás idő (CIT) csökkentése. Ez az időtartam több részidőből tevődik össze. Függvénye a szervkivétel követő utazással és az immunológiai vizsgálatokkal, HLA-tipizálással eltelt időnek, továbbá, hogy milyen gyorsan sikerül alkalmas recipienseket választani a vesetranszplantációs várólistáról. Fontos az is, hogy az ország mely területéről kell a betegeknek a transzplantációs centrumba megérkezniük. További, az időt befolyásoló tényező a betegek aktuális egészségi állapota. A CIT idejét növeli, ha a műtét előtt transzfúzióra, vagy művesekezésre van szükség. Végül meghatározó időfaktor maga a műteti idő, ezen belül a már említett handling time is. Ezen sok tényező együttese magyarázza, hogy a szándék ellenére a hideg ischaemiás idő csökkentése nem tartozik a könnyen megvalósítható feladatok közé.

Eredményeink javulásában szerepet játszhatott az is, hogy az idős vesékhez sikerült korban közelítő, vagy azzal egyező recipienseket választani, a 60 év feletti betegek arányát növelni. A donor és recipiens életkori egyezésének – „age-matching” – a jelentőségét az irodalom a hasonló élettani környezettel, és a kevésbé agresszív immunológiai folyamatokkal, rejectiók készsége magyarázza (7, 8). Bár a veseátültetés utáni első évben jelentkező akut rejectiók gyakorisága betegeinknél érdemben nem csökkent, fontos megjegyezni, hogy a II. és III. időszakban irreverzibilis, a vese pusztulását eredményező kilökődési reakció nem volt. Ebben az immunszuppresszió finomodásának, az alkalmazásra került új, nem, vagy kevésbé nephrotoxicus immunszuppresszív szereknek (mycophenolate mofetil, tacrolimus) is szerepet kell tulajdonítanunk.

A fentiekén túl, további, lényeges, az eredményeket kedvezően befolyásoló tényező volt, hogy az I. időszakot követően sebésztechnikai okokra vagy koagulációs zavarra visszavezethető veseartéria-, vesevéna-thrombosis nem fordult elő. Mindezek együtteseként növekedhetett 70% fölé a II. és III. időszakban az átültetés után azonnal működő vesék aránya, csökkenhetett a szérumkreatinin átlagértéke, s javulhattak az 1 éves graft- és betegtúlélés adata is több mint 90%-ra.

Eredményeinket érdemes összehasonlítani a nemzetközi adatokkal. Irodalmi közlések alapján az idős donorokból származó vesék 1 éves túlélése 77–93% közötti (5, 7-10).

Az eredményekben megjelenő különbség egyik lehetséges oka, hogy az időskor mellett, azzal egyidejűleg, egyéb, a graft funkciót hátrányosan befolyásoló kockázati tényezők is fennállhatnak. Francia szerzők mutatnak rá arra, hogy a grafttúlélés szempontjából a donor idős kora nem az egyedüli rizikó faktor (8). Többváltozós analitikai adatok vizsgálata igazolta, hogy a cerebrovasculáris eredetű halálok, a donor hypertóniás anamnézise, és az emelkedett szérumkreatinin-érték ($150 \mu\text{mol/l}$ <) meghatározó, független, önálló kockázati tényezők. Minél több a donort jellemző hátrányos, egyéb faktor (az előzőeken túl az arteriosclerosis, non-heart beating donor, diabetes mellitus stb.), annál szerényebb eredményekkel kell a recipiensben számolnunk. Ezek hiányában viszont, az „egészséges”, idős donorból transzplantált vesék esetén kedvezőbb – rövid távon – az „ideális” donorvesékhez hasonló eredmények várhatók (8, 9). A különbség később, 3–5–10 év elteltével mutatkozik meg, ahol az idős donorvesék túlélési aránya egyre inkább (15–30%) elmarad az „ideális”-tól. A szerényebb eredmények ellenére UNOS (United Network for Organ Sharing) adatai azt igazolják, hogy a „marginális” vese transzplantációjával a betegeknek jobbak az életkilatásaik, mint azoknak, akik a várólistán szerepelve művese kezelésben részesülnek. Ez az előny 3-tól akár 10 év is lehet, függően a recipiens állapotától (5, 8, 9). Az elfogadható korai, de hosszabb távon várhatóan

romló eredmények miatt vitára adhat okot az idős donorokból származó vesék fiatal korú betegekbe történő átültetése. Spanyol munkacsoport kedvező 5 éves erdményekről számol be, de a 10 éves és e feletti grafttúlélés adatai még hiányoznak ahhoz, hogy egyértelmű állást lehessen foglalni ebben a kérdésben (10). (Spanyolországban egyébként kimagasló, 30% körüli az idős donorok aránya.) Ajánlani első sorban az idős donorból idős recipiensbe történő veseátültetést lehet. Ismeretes, hogy a fejlett országokban a lakosság átlagéletkora emelkedik. Az öregedő népességből nagyobb arányban számíthatunk alkalmas, idős donorra, és vesepótló kezelésre szoruló, transzplantációra váró idős betegre is. (Magyarországon a donorok átlagéletkora 1991-ben 34 év, 2003-ban már 46 év volt. A 60 év feletti donorok aránya az utóbbi években megkétszereződött, 12,9%, és a dializált betegek több, mint fele időskorú.)

Többek között ez a helyzet indította el az Eurotransplant Senior Programot (ESP – „old for old”) 1999-ben. A résztvevők – mind a donorok, mind a recipiensek – 65 év feletti. Az egyik legfontosabb szempont, hogy a transzplantáció a lehető legrövidebb hideg ischaemiás idővel történjék, ezért nem várják meg a HLA-tipizálás eredményét, a betegek kiválasztásakor a vércsoport egyezése, a negatív keresztpróba, és a szérum 5%-nál alacsonyabb cytotoxicus ellenanyag szintje számít. Az „old for old” programról jelen cikkünk megírásáig megjelent első közlemények a kis esetszámok miatt (10–15–26) érdemi következtetéseket még nem tudnak megfogalmazni. Németországi beszámoló szerint jelentősen, mintegy 5 órával volt csökkenthető a CIT, viszont az egyébként szövődímentes transzplantációkra rosszabb HLA-egyezéssel került sor. Bár gyakoribb volt a halasztott graftfunkció (delayed graft function) aránya, a betegek végül kielégítő veseműködéssel, szérumkreatinin-értékkel voltak hazabocsáthatók (11). A rövid távú eredményeket a szerzők „bízónak” ítélik (11, 12, 18).

Mint azt már a korábbi cikkünkben (5) is említettük, az idős donorvesék felhasználásának további lehetősége,

ha a „marginalitás” kiküszöböléseként mindkét vese – vagyis a teljes, működő nephron tömeg – egyazon recipiensbe kerül átültetésre (double/dual kidney transplantation – DKT). Ez akkor lehet indokolt, ha egy vese, önmagában, várhatóan elégtelen lenne a megfelelő funkció biztosításához. A DKT eredményeit, előnyeit, hátrányait, létjogosultságát több transzplantációs munkacsoport is vizsgálja (13–16).

Madridi protokoll szerint indikációja a 75 év feletti donor életkor, vagy 60 és 75 éves kor között, ha a vesebiopsia 15% feletti (de legfeljebb 50%-os) glomerulosclerosist igazol. A fentiek alapján végezve egy vagy kettős veseátültetést 60 év feletti donorokból, az 1 éves grafttúlélés rendkívül jónak bizonyult. A DKT-csoportban ($n = 21$) 95%, az egy idős donorvesét kapott recipiensek ($n=40$) esetén 90%, míg a 60 évnél fiatalabb donorokból transzplantáltaknál ($n=120$) 93% volt (13). Német tanulmány 26 DKT eredményként 94%-os 1 éves, és 92%-os 2 éves grafttúlélésről számol be (14). Az USA 70 transzplantációs centrumából összegyűjtve, az UNOS adatbázisából kaphatunk információt nagyobb elemszámról. 1997. és 2000. között 403 DKT és 11 033 „single” veseátültetés (SKT) történt. A beválasztási kritériumok itt eltérőek voltak, kettős veseát-

ültetésre nemcsak az időskor (55 év <) miatt, hanem egyéb okból marginálisá vált, fiatalabb donorok esetén is sor került. A DKT-csoport esetén 7%-kal volt alacsonyabb az 1 éves, és 15%-kal a 3 éves grafttúlélés. Az 55 év feletti donorok esetén azonban az eredményekben nem mutatkozott különbség a DKT- és SKT-csoport között (15).

A calcineurin inhibitor immun-suppresszív szerek családjába tartozó vegyületekről (cyclosporin-A, tacrolimus) ismert, hogy nephrotoxicus hatásúak. Ezen mellékhatás a graft korai funkciója szempontjából, az idős donorvesék esetén különösen kedvezőtlen lehet. Elkerülése érdekében több munkacsoport olyan immun-suppressziós protokollt dolgozott ki és vizsgál, mely vagy teljesen elhagyja a calcineurin gátló szereket, vagy azok valamelyikét csökkentett adagban, a transzplantációt követően csak később, halasztva, megfelelően csökkent szérumszintű kreatininérték esetén kezdi alkalmazni (17–19). Interleukin-2 ellenes monoklonális ellenanyag (daclizumab) indukció után mycophenolate mofetil, szteroid, és az első posztoperatív hét végén kezdett, csökkentett adagú tacrolimus kombinációjával a korai graftfunkció, a rejectio és az infekciós szövődmények szempontjából is kedvező tapasztalatokról számolnak

be spanyol szerzők 78 „old to old” veseátültetés alapján (17).

A fentiekből is kitűnik, hogy a „transzplantáló világ” az idős donorokból származó veseátültetések minőségének javítására törekszik, és erre egyre több, járható út kínálkozik.

Munkacsoportunk is előnyben részesíti az „old for old”, idős donorból idős recipiensbe történő vesetranszplantációt, és megkezdjük a calcineurin inhibitor immun-suppresszív szerek adásának elkerülését célzó vizsgálatokat is. Két idős vese graft egy betegbe való átültetése (DKT) egyelőre azonban nem szerepel a terveink között.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy korábbi célkitűzésünket sikerült megvalósítani, a 60 év feletti donorokból átültetett vesék budapesti eredményei javultak. A rövid távú adatok kedvezőek. A megfelelő idő elteltével értékelnünk kell azonban a hosszabb távú, 3, 5, 10 éves eredményeket is. Véleményünk szerint a veseátültetések száma az alkalmas, idős donorok elfogadásával növelhető. A mennyiségi mutatók javítása azonban nem lehet egyedi szempont, a transzplantációnak, származzon a vese „marginális” vagy „ideális” donorból, a beteg életminőségének és életkilátásainak javulását kell szolgálnia.

IRODALOM

1. Becker YT, Levenson GE, D'Alessandro AM. et al. Diabetic kidneys can safely expand the donor pool. *Transplantation*. 2002; 74(1):141-5.
2. Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. et al. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *Journal of Nephrology*. 2002; 15(6):605-13.
3. Koostra G, Kievit J, Nederstigt A. et al. Organ donors: heartbeating and non- heartbeating. *World Journal of Surgery*. 2002; 26(2):181-4.
4. Mizutani K, Ono Y, Kinukawa T. et al. Use of marginal organs from non-heart beating cadaveric kidney donors. *Transplantation*. 2001; 72(8):1376-80.
5. Végső Gy, Tóth M, Péter A. és mtsai. A vesetranszplantáció eredménye 60 év feletti donorokból átültetett graftok esetén. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; 4(2):89-92.
6. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M. et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histological findings with graft dysfunction. *Transplantation*. 2000; 69(7):1352-7.
7. Shaffer D, Langone A, Nylander WA. Et al. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clinical Transplantation*. 2003; 17 Suppl. 9:31-4.
8. Pessione F, Cohen S, Durand D. et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*. 2003; 75(3): 361-7.
9. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H. et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2001; 12(3):589-97.
10. Sola R, Guirado L, Diaz JM: et al. Elderly donor kidney grafts into young recipients: results at 5 years. *Transplantation*. 2002; 73(10):1673-5.
11. Schlieper G, Ivens K, Voiculescu A. et al. Eurotransplant Senior Program 'old for old': results from 10 patients. *Clinical Transplantation*. 2001. 15(2):100-5.

12. Giessing M, Budde K, Fritsche L. et al. „Old for old” cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *European Urology*. 2003; 44(6):701-8.
 13. Andres A, Morales JM, Herrero JC. et al. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation*. 2000; 69(10):2060-6.
 14. Dietl KH, Wolters H, Marschall B. et al. Cadaveric „two-in-one” kidney transplantation from marginal donors: experience of 26 cases after 3 years. *Transplantation*. 2000; 70(5):790-4.
 15. Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A. et al. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J.Am.soc.Nephrol*. 2003; 14(4):1031-6.
 16. Jerius JT, Taylor RJ, Murillo D. et al. Double renal transplants from marginal donors: 2-year results. *Journal of Urology*. 2000; 163(2):423-5.
 17. Gentil MA, Osuna A, Capdevila L. et al. Safety and efficacy of delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors over 55 years of age. *Transplantation Proceedings*. 2003; 35(5):1706-8.
 18. Emparan C, Laukotter M, Wolters H. et al. Calcineurin –free protocols with basiliximab induction allow patients included in „old to old” programs achieve standard kidney transplant function. *Transplantation Proceedings*. 2003; 35(4):1326-7.
 19. Emparan C, Wolters H, Laukotter M. et al. Cost-effectiveness analysis of basiliximab induction and calcineurin-sparing protocols in „old to old” programs using Markov models. *Transplantation Proceedings*. 2003; 35(4):1324-5.
-

Az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése normoalbuminuriás, 2-es típusú diabeteses betegekben

The relationship between autonomic neuropathy and 24-hour blood pressure profile in normoalbuminuric patients with Type 2 diabetes mellitus

Keresztes Katalin, Tislér András, Istenes Ildikó, Sipos Éva, Vargha Péter, Kempler Péter

I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):193–199.

ÖSSZEFOGLALÁS Célunk az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil közötti összefüggés értékelése volt 2-es típusú diabeteses betegekben. Negyven normoalbuminuriás, az eseti vérnyomásértékek alapján normotoniás 2-es típusú diabeteses beteget és 17 egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. Az autonóm funkciót az öt standard cardiovascularis reflex-teszt segítségével értékeltük. Az autonóm neuropathia súlyosságát score-értékkel jellemeztük. A 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozást MEDITECH ABPM 04 készülékkel végeztük. A 24 órás systolés átlagvérnyomás a neuropathiás diabeteses betegekben az életkorra, nemre és dohányzásra történt korrekciót követően is magasabb volt a kontrollokhoz ($p < 0,01$) és a neuropathiában nem szenvedő betegekhez képest ($p < 0,05$). A diabeteses betegekben az ABPM-paraméterek és a cardiovascularis reflex-tesztek közötti összefüggések értékelésekor a Valsalva-hányados, illetve a tartós kézizomfeszülést kísérő diastolés vérnyomásváltozás negatívan korrelált a 24 órás systolés ($p < 0,01$) és diastolés ($p < 0,05$) vérnyomás standard deviációjával. Hasonló kapcsolatot találtunk a felállást követő systolés vérnyomásváltozás és a systolés ($p < 0,0001$), illetve diastolés ($p < 0,01$) átlagvérnyomások között. Az autonóm neuropathia súlyosságával összefüggésben a 24 órás systolés ($p < 0,0001$) és diastolés ($p < 0,01$) átlagvérnyomások emelkedését észleltük. Ezek az összefüggések az életkorra, nemre, BMI-re és dohányzásra történő korrekciót követően is változatlanok maradtak. Eredményeink alátámasztják az autonóm neuropathia és az emelkedett 24 órás ABPM paraméterek egyéb rizikófaktoroktól független összefüggését 2-es típusú diabetesben. Az autonóm neuropathiában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegekben az egyéb rizikófaktoroktól függetlenül érdemes elvégezni a 24-órás ambuláns vérnyomás monitorozást a hypertonia korai kiszűrése céljából, a hypertoniás diabetesesekben pedig a cardiovascularis rizikó felmérése során célszerű az autonóm funkciót is vizsgálni.

Kulcsszavak: autonóm neuropathia, ambuláns vérnyomás monitorozás, 2-es típusú diabetes

ABSTRACT The aim of our study was to evaluate a possible relationship between autonomic neuropathy and 24-hour blood pressure profile in patients with Type 2 diabetes mellitus. The five standard cardiovascular reflex tests were used to define autonomic function in 40 normoalbuminuric, non hypertensive Type 2 diabetic patients and 17 healthy control subjects. The severity of autonomic neuropathy was characterized by an autonomic score. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed by MEDITECH ABPM 04 device. The 24-hour mean systolic blood pressure values were significantly higher in diabetic patients with autonomic neuropathy compared to control subjects ($p < 0.01$) and to diabetic patients without autonomic neuropathy ($p < 0.05$) even after adjustment for age, sex and smoking. Analysing the relationship between ABPM parameters and the five autonomic tests separately in the diabetic group as a whole, Valsalva ratio correlated negatively with the 24-hour systolic blood pressure standard deviation ($p < 0.01$) and lower increase in diastolic blood pressure during the

Levelezési cím:

Dr. Keresztes Katalin
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Betegek és módszerek
Eredmények
Megbeszélés
Irodalom

sustained handgrip test was associated with higher 24-hour diastolic blood pressure standard deviation ($p < 0.05$). The blood pressure response to standing was inversely related to 24-hour mean systolic ($p < 0.0001$) and diastolic ($p < 0.01$) blood pressure. In diabetic patients with increasing degree of autonomic neuropathy, there was a progressive elevation of 24-hour mean systolic ($p < 0.0001$) and diastolic ($p < 0.01$) blood pressure. All of these relationships were not altered by adjustment for age, sex, body mass index and smoking.

Autonomic neuropathy is independently associated with 24-hour ABPM parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus. Irrespective of other risk factors, ABPM is suggested to be performed for the early assessment of hypertension in diabetic patients with autonomic neuropathy and vice versa: the autonomic function should be screened as part of the cardiovascular risk assessment in diabetic patients with hypertension.

Key words: autonomic neuropathy, ambulatory blood pressure monitoring, Type 2 diabetes

BEVEZETÉS

Az autonóm neuropathia (AN) jelenléte a diabeteses betegek prognózisa szempontjából meghatározó jelentőségű (1-4). Az AN legsúlyosabb szövődményei – silent myocardialis ischaemia és infarctus, hirtelen keringés- és légzésleállás, kamrai ritmuszavarok (5, 6) – mellett a vérnyomás és szívfrekvencia circadian ritmusának beszűkülése (7, 8) is hozzájárulhat az emelkedett mortalitáshoz. A circadian ritmus megváltozásáért nagyrészt a sympathovagális egyensúly felborulása – a vagus tónus éjszakai növekedésének elmaradása és a következményes relatív sympathicus túlsúly – tehető felelőssé (9). Az autonóm idegrendszer károsodása diastolés dysfunctiót eredményez normotoniás diabetesesekben is, a diastolés funkciózavar mértéke szoros összefüggést mutat a neuropathia súlyosságával (10, 11). A parasympathicus neuropathia és a következményes bal kamra-hypertrophia is a QTc-távolság megnyúlását eredményezi, ami a kamrai ritmuszavarok és ezen keresztül a hirtelen szívhalál fokozott kockázatával jár (12, 13). Az EURODIAB IDDM Complications Study (14) eredményeivel összhangban, előző vizsgálatunkban az AN és a cardiovascularis rizikófaktorok összefüggését igazoltuk már frissen felfedezett 1-es típusú diabetesben is (15).

A sympathicus túlműködésnek fontos szerepet tulajdonítanak a diabeteses betegek hypertóniájának patogenezisében. A korai, parasympathicus károsodás következtében kialakuló re-

latív sympathicus túlsúly már a hypertonia megjelenését megelőzően a szívfrekvencia növekedését eredményezi (16); a közelmúltban a tartós nyugalmi tachycardia rossz prognózisa is egyértelművé vált (17). A Tecumseh Offspring Study során már fiatal, egészséges egyéneknél is összefüggést találtak a sympathicus túlműködés és a magasabb szívfrekvencia- és vérnyomásértékek között (18). A parasympathicus-sympathicus egyensúly felborulása szoros kapcsolatban van az inzulinrezisztencia kialakulásával (19, 20), amelynek jelentős szerepe van az AN-nal összefüggésben leírt atheroscleroticus szövődmények létrejöttében (21) is. *Gottsäter és mtsai* egyértelmű összefüggést találtak az AN és a carotis atherosclerosis súlyossága között (22), és 2-es típusú diabetesben az AN a stroke független rizikófaktorának bizonyult (23).

Korábbi munkáinkban igazoltuk, hogy a parasympathicus-sympathicus egyensúly felborulása 1-es típusú diabetesben (24) és csökkent glükóztoleranciában (25) is hypertóniához vezet.

Vizsgálatunk célja az autonóm funkció és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil közötti összefüggés értékelése volt – a hypertonia egyéb rizikófaktorait is figyelembe véve – 2-es típusú diabeteses betegekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Negyven 2-es típusú diabetesben szenvedő betege (16 férfi, 24 nő; átlag-

életkor: $53,5 \pm 7,2$ év; életkor-tartomány: 39–69 év) és 17 egészséges kontroll személyt (3 férfi, 14 nő; átlagéletkor: $41 \pm 14,3$ év; életkor-tartomány: 20–70 év) vontunk be keresztmetszeti vizsgálatunkba. A beválasztás feltétele volt a normotonia (hypertonia hiánya az anamnézisben és normális eseti vérnyomásérték a beválasztási vizit idején) és normoalbuminuria. Az autonóm funkciót befolyásoló egyéb betegség [cardiovascularis, hepaticus, endocrin, neurológiai vagy pszichiátriai (beleértve az alkoholizmust is)] fennállása, illetve antihypertensív gyógyszer szedése kizáró kritériumként szerepelt. Az orális anti-diabeticus (27 beteg) és inzulin (13 beteg) terápiától eltekintve egyéb gyógyszeres kezelésben a beválasztott betegek nem részesültek. A résztvevőket felkértük, hogy a vizsgálat előtti 12 órában a dohányzástól, koffein- és alkoholfogyasztástól, illetve 2 órával a vizsgálat előtt az étkezéstől is tartózkodjanak.

Az autonóm funkciót az 5 standard cardiovascularis reflex-teszt alkalmazásával (26), az Innomed Kft. személyi számítógépen alapuló EKG-felvévő-kiértékelő rendszere segítségével értékeltük (27). A mélylégzést, a Valsalva-manővert és a felállást kísérő szívfrekvencia-változások elsősorban a parasympathicus, míg a tartós kéz-izomfeszülést és a felállást követő vérnyomás-változások főként a sympathicus rendszer működését jellemzik. A neuropathia súlyosságát 0-tól 10-ig terjedő autonóm score segítségével határoztuk meg, amit az egyes tesztekre adott pontszámok összegéből számoltunk (a normálérték 0, a határérték 1, míg a kóros érték 2 pontot ért). Autonóm neuropathia fennállását 1 kóros vagy 2 határértékű teszt esetében véleményeztük, a 0-1 ponttal rendelkezőket neuropathiában nem szenvedőknek tekintettük. A 2-3 score enyhe, a 4-6 középsúlyos, a 7-10 pedig súlyos AN fennállását jelezte.

A 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozást a British Hypertension Society előírásainak megfelelően validált (28) MEDITECH ABPM 04 készülékkel végeztük. A mérések a nap-pali (6° – 22°) időszakban 20, éjszaka pedig 30 percenként követték egy-

mást. A következő ABPM-paramétereket értékeltük:

- 24 órás systolés és diastolés átlagvérnyomások (RRS és RRD),
- systolés és diastolés hypertóniás időindexek (HTIS és HTID – a nappal 140/90 és éjszaka 120/80 Hgmm-t meghaladó vérnyomásértékek százalékos aránya),
- systolés és diastolés hyperbariás impactok (HBIS és HBID – a normálértékeket meghaladó vérnyomásgörbe alatti terület),
- systolés és diastolés diurnális indexek (DIS és DID – a nappali és éjszakai vérnyomás különbsége a nappali értékek százalékában kifejezve),
- 24 órás systolés és diastolés vérnyomás standard deviációja (SDS és SDD) és
- a szívfrekvencia standard deviációja (SDF).

Tekintve, hogy a hypertóniás időindexek szorosabb összefüggésben vannak a célszervkárosodással mint a 24 órás átlagvérnyomások (29), az enyhe hypertonia fennállását a 20–50% közötti hypertóniás időindex alapján diagnosztizáltuk.

Az adatok statisztikai feldolgozását Statistica Software segítségével végeztük. Az RRS és RRD esetében az átlag $\pm$ SD, míg a többi ABPM-paraméternél a ferde eloszlás miatt a median és interquartile range értékeket tüntettük fel. A kategorikus változók esetében a különbségeket χ^2 és Fisher-féle egzakt teszttel értékeltük. A csoportok összehasonlításakor kétmintás t-próbát, illetve varianciaanalízist (ANOVA), majd a páronkénti összehasonlításakor Scheffé-tesztet alkalmaztunk.

Az életkorra, nemre, BMI-re és dohányzásra való standardizálás érdekében co-varianciaanalízist (ANCOVA) is végeztünk. (Az eredmények részben az ANOVA helyett az ANCOVA eredményét tüntettük fel, ha bármely co-variánsnak szignifikáns hatása volt). A reflex-tesztek és az ABPM-paraméterek közötti összefüggéseket az életkorra, nemre, BMI-re és dohányzásra standardizálva, a parciális korrelációs koefficiens számításával értékeltük.

EREDMÉNYEK

Autonóm neuropathia a betegek 75%-ában (30/40 esetben) fordult elő, a kontrollszemélyekben kóros autonóm tesztet nem találtunk. Az egyes betegcsoportok és a kontrollok klinikai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az autonóm idegrendszeri károsodásban szenvedő betegek közül 22 esetben enyhe, 7 betegben közepes, 1 esetben pedig súlyos AN igazolódott. Az emelkedett hypertóniás időindexek alapján 21 betegben (52,5%) enyhe hypertóniára derült fény annak ellenére, hogy eseti vérnyomásértékeik a vizsgálat idején is normálisak voltak. A tíz neuropathiában nem szenvedő beteg közül csak egy esetben (10%) fordult elő hypertonia, míg az autonóm neuropathiások között 20 beteg (66,7%) enyhe hypertóniának is bizonyult (Fisher-egzakt $p=0,0028$). A neuropathiában is szenvedő diabeteses betegekben a systolés hypertóniás időindex ($p<0,001$), a systolés hyperbariás impact, 24 órás systolés átlagvérnyomás (mindkét $p<0,01$) és 24 órás diastolés átlagvérnyomás ($p<0,05$) értékek is szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a kontrollokhoz képest. A neuropathiás cukorbetegben a szívfrekvencia standard deviációja szignifikánsan alacsonyabb volt ($p<0,001$),

mint a kontrollcsoportban. A neuropathiában is szenvedő betegeknek a neuropathiában nem szenvedőkhöz képest is jelentősen magasabb systolés hypertóniás időindex, systolés hyperbariás impact (mindkét $p<0,01$) és 24 órás systolés átlagvérnyomás-értékeik, valamint magasabb 24 órás systolés és diastolés vérnyomás standard deviációjuk (mindhárom $p<0,05$) volt, míg a kontrollok és a nem neuropathiás betegek között ezekben a paraméterekben nem volt különbség. Ezek a különbségek az életkorra, nemre és dohányzásra való standardizálást követően is változatlanok maradtak. A kontroll és a betegcsoportok ABPM-paramétereit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az egyes autonóm tesztek és az egyes ABPM-paraméterek közötti összefüggést a teljes diabeteses betegcsoportban értékelve, szignifikáns negatív korrelációt találtunk a Valsalva-hányados és a 24 órás systolés vérnyomás standard deviációja ($p<0,01$) között. A tartós kézizomfeszülést kísérő diastolés vérnyomásváltozás az életkorra, nemre, BMI-re és dohányzásra történő korrekciót követően is fordított összefüggésben volt a 24 órás diastolés vérnyomás standard deviációjával ($p<0,05$). A felállást követő nagyobb systolés vérnyomásesés szoros összefüggést mutatott a magasabb

1. táblázat

A vizsgált csoportok klinikai jellemzői

	Kontrollszemélyek (N=17)	2-es típusú diabeteses betegek		p-érték
		Autonóm neuropathia nélkül (N=10)	Autonóm neuropathiával (N=30)	
Életkor (év)	41,0 $\pm$ 14,3	51,6 $\pm$ 6,3	55,5 $\pm$ 9,1	0,0002 ^a
Férfi/Nő	3/14	3/7	13/17	0,19 ^b
BMI (kg/m ²)	27,4 $\pm$ 4,7	27,8 $\pm$ 5,5	28,9 $\pm$ 4,7	0,58 ^a
Dohányzó/nem-dohányzó	14/3	7/3	26/4	0,35 ^b
HbA1C(%)	–	9,9 $\pm$ 1,0	8,8 $\pm$ 2,0	0,18 ^c
Diabetes időtartama (év)	–	7,9 $\pm$ 5,3	8,4 $\pm$ 5,7	0,82 ^c
Frissen felfedezett hypertonia	0	1	20	0,0028 ^d

Az értékek átlag $\pm$ SD formában vannak megadva.

a: varianciaanalízis (ANOVA); b: χ^2 -teszt; c: kétmintás t-próba d: Fisher-féle egzakt teszt

2. táblázat

Az ABPM-paraméterek a vizsgált csoportokban az életkorra, nemre és dohányzásra standardizálva

	Kontroll-személyek	2-es típusú diabeteses betegek	
		Autonóm neuropathia nélkül	Autonóm neuropathiával
N	17	10	30
RRS (Hgmm)	112,4±6,9	112,8±7,0	127,4±15,6***
RRD (Hgmm)	68,2±3,9	69,9±6,6	75,0±9,2*
HTIS (%)	6,0 (11,7)	5,3 (14,4)	24,3 (32,1)***#
HTID (%)	6,0 (6,0)	4,6 (6,3)	10,7 (24,0)
HBIS (Hgmm × h)	26,0 (37,9)	6,7 (26,5)	62,1 (139,5)***#
HBID (Hgmm × h)	8,9 (24,1)	5,1 (14,9)	20,6 (39,8)
DIS (%)	14,0 (8)	6,3 (4,0)	6,7 (11,9)
DID (%)	16,0 (8,6)	9,7 (6,0)	14,5 (10,2)
SDS(Hgmm)	11,7 (3,6)	10,7 (5,3)	14,6 (4,8)#
SDD(Hgmm)	9,6 (3,0)	8,5 (3,6)	11,7 (3,9)#
SDF(ütés/perc)	14,0 (1,9)	10,2 (3,4)***	9,8 (4,4)***
Átlagfrekvencia (ütés/perc)	77,3±9,6	77,1±11,1	76,9±11,8

Az RRS, RRD és az átlagfrekvencia átlag ±SD, a többi érték median és (interquartile range) formában van megadva.

AN: autonóm neuropathia;

RRS és RRD: 24-órás systolés és diastolés átlagvérnyomás;

HTIS és HTID: systolés és diastolés hypertoniás időindex ;

DIS és DID: systolés és diastolés diurnális index;

SDS és SDD: a 24 órás systolés és diastolés vérnyomás standard deviációja;

SDF: szívfrekvencia standard deviációja;

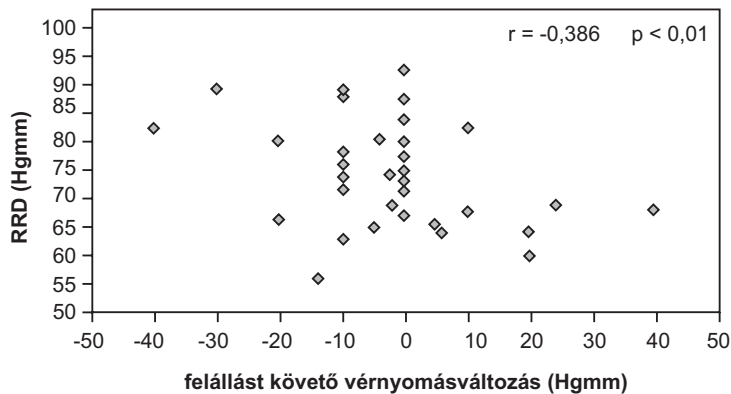
*: P<0,05; **: P<0,01; ***: P<0,001 a kontrollokhoz képest;

P<0,05; ## P<0,01 a neuropathiában nem szenvedő diabeteses betegekhez képest

hyperbariás impact értékekkel is. Végül külön-külön is megvizsgáltuk a parasympathicus és sympathicus neuropathia súlyossága és az egyes ABPM paraméterek közötti összefüggéseket. A parasympathicus neuropathia súlyossága egyértelmű negatív összefüggésben volt a szívfrekvencia standard deviációjával ($p<0,05$). A parasympathicus idegrendszeri károsodás súlyossága pozitívan korrelált a 24 órás systolés átlagvérnyomásokkal, illetve a systolés hypertoniás időindex és systolés hyperbariás impact értékekkel is (minden $p<0,05$). A sympathicus neuropathia súlyossága egyértelmű összefüggést mutatott az emelkedett 24 órás systolés ($p<0,0001$) és diastolés ($p<0,01$) átlagvérnyomásokkal, illetve a systolés ($p<0,01$) és diastolés ($p<0,05$) hypertoniás időindex és systolés hyperbaric impact ($p<0,05$) értékekkel. Ezeket az összefüggéseket az életkorra, nemre, BMI-re és dohányzásra történt korrekció sem változtatta meg. Az autonóm neuropathia (ezen belül külön a parasympathicus és sympathicus károsodás) súlyossága és az egyes ABPM paraméterek közötti összefüggéseket a 3. táblázatban tüntettük fel.

24-órás systolés ($p<0,0001$) és diastolés átlagvérnyomásokkal ($p<0,01$) az életkorra, nemre, BMI-re és dohányzásra való standardizálást követően is. A felállást követő vérnyomásváltozás és a 24 órás systolés, illetve diastolés átlagvérnyomások közötti összefüggést az 1. és 2. ábra mutatja.

Az autonóm neuropathia súlyossága és az egyes ABPM paraméterek közötti összefüggés értékelésekor szignifikáns negatív összefüggést találtunk a szívfrekvencia standard deviációja ($p<0,05$) és a neuropathia súlyossága között. Az AN súlyossága szoros pozitív korrelációban volt a 24 órás systolés ($p<0,0001$) és diastolés ($p<0,01$) átlagvérnyomásokkal, a systolés ($p<0,0001$) és diastolés ($p<0,01$) hypertoniás időindex, és a systolés ($p<0,001$), illetve diastolés ($p<0,05$)



2. ábra. A felállást követő vérnyomásváltozás és a 24 órás diastolés átlagvérnyomás (RRD) közötti összefüggés a diabeteses csoportban

MEGBESZÉLÉS

Az autonóm neuropathia és a fokozott cardiovascularis rizikó közötti összefüggés napjainkban már egyértelmű (30). A vizsgálatunkban részt vevő betegek anamnézisében nem szerepelt hypertonia és eseti vérnyomásértékeik a beválasztáskor is normálisak voltak. Ennek ellenére a betegek

52,5%-ában az ABPM során enyhe hypertoniára derült fény. Ez az eredmény alátámasztja, hogy az ABPM alkalmasabb a diabeteses betegek hypertóniájának korai diagnosztizálására mint az eseti vérnyommérés. Az autonóm neuropathiás betegekben gyakoribb volt a hypertonia előfordulása (66,7%), mint a neuropathiában nem szenvedőkben (10%). Ez összhang-

ban van azokkal az irodalmi adatokkal amelyek az AN és az emelkedett ABPM paraméterek közötti kapcsolat mellett szólnak (7, 31, 32). Ezt a kapcsolatot a közelmúltban egyre inkább az autonóm idegrendszeri károsodással összefüggő emelkedett éjszakai vérnyomásértékekkel és megváltozott renális hemodinamikával magyarázzák (33–35). Tekintve, hogy vizsgálatunkba csak normoalbuminuriás betegeket vontunk be, eredményeink megerősítik azokat a megfigyeléseket (7, 31, 36), amelyek az autonóm neuropathia és az emelkedett vérnyomásértékek vesekárosodástól független összefüggése mellett szólnak.

A vérnyomás-variabilitás klinikai jelentőségét és autonóm funkcióval való összefüggését az elmúlt években ismerték fel (37). Kiderült, hogy a vérnyomás-variabilitás a hypertóniás betegek cardiovascularis rizikója és célszervkárosodása szempontjából is meghatározó jelentőségű (38). Vizsgálatunkban a vérnyomás-variabilitást a 24 órás vérnyomás standard deviációjával jellemeztük. A neuropathiában nem szenvedő betegek és a kontrollcsoport értékei közel azonosak voltak, míg az autonóm neuropathiás cukorbeteg betegek vérnyomás-variabilitása jelentősen magasabbnak bizonyult. A 24 órás vérnyomás standard deviációja a diabeteses csoportban negatívan korrelált a Valsalva-hányadossal és a handgrip teszttel is. Ez megerősíti, hogy a vérnyomás-variabilitás növekedése 2-es típusú diabeteses betegekben az autonóm szabályozás egyensúlyzavarával, a parasympathicus és sympathicus rendszer egyidejű károsodásával függ össze.

Korábbi munkáinkban csökkent glükóztoleranciában (25) és 1-es típusú diabetesben (24) is igazoltuk, hogy a felállást követő nagyobb mértékű systolés vérnyomásesés egyértelmű kapcsolatban van az emelkedett eseti, illetve 24 órás vérnyomásértékekkel. Ezt az összefüggést Goldstein és mtsai neurológiai megbetegedésekben is megfigyelték (39). Jelen vizsgálatunkban a felállást követő systolés vérnyomásesés egyértelmű negatív korrelációban volt a vizsgált ABPM-paraméterekkel, ami 2-es típusú diabetesben is alátámasztja, hogy autonóm funkció-

zavar esetén az emelkedett tensio-értékek kifejezettebb orthostaticus tensioeséssel társulnak. Az autonóm neuropathia rossz prognózisában a vérnyomás-variabilitás növekedése és az orthostaticus hypotonia is szerepet játszhat.

A szaporább szívfrekvencia és az emelkedett vérnyomásértékek közötti kapcsolatot közelmúltbeli adatok is alátámasztják (16, 18). Vizsgálatunkban a neuropathiás és nem neuropathiás betegcsoport 24 órás átlagfrekvenciája is normális volt. Az AN súlyossága egyértelmű negatív összefüggésben volt a szívfrekvencia standard deviációjával, ami a szívfrekvencia-variabilitást jellemző paraméter. Ugyanakkor az AN súlyossága és az emelkedett ABPM-paraméterek között is egyértelmű összefüggés igazolódott. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése megelőzi az emelkedett szívfrekvencia és a hipertonia kialakulását. Összhangban van ezzel a hipotézissel az is, hogy a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülését igazolták hypertoniára genetikailag hajlamos, de még normotensív egyéneknél is (40). A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése és a 24 órás vérnyomásprofil közötti összefüggés pontos tisztázásához azonban még további, a szívfrekvencia-variabilitás spektrális analízisét és a vérnyomásprofil egyidejűleg értékelő vizsgálatokra van szükség.

A csökkent vagustónus jelentősége a hipertonia kialakulásában közismert (16). Spallone eredményeihez hasonlóan (7), tanulmányunkban az AN sú-

lyossága szoros kapcsolatban volt az emelkedett 24 órás átlagvérnyomásokkal. A parasympathicus és sympatheticus neuropathia súlyossága külön-külön is egyértelmű összefüggésben volt az emelkedett ABPM paraméterekkel, ami alátámasztja, hogy az autonóm idegrendszeri egyensúly felborulása, a parasympathicus és sympatheticus károsodás együttesen vezet a hipertonia kialakulásához. Takahashi és mtsai szerint a hipertonia és a 2-es típusú diabetes együttesen felelős az autonóm funkció károsodásáért (41), bár ők is megjegyzi, hogy eredményeik fordított értelmezése (miszerint az autonóm neuropathia vezet a hipertonia kialakulásához) is lehetséges. Vizsgálatunkban normotoniás, illetve enyhe hypertoniás (esetükben csak a hypertoniás időindexek igazolták a hipertonia fennállását), diabeteses neuropathiás betegekben is szoros összefüggést találtunk az AN és az emelkedett ABPM paraméterek között. Ez az eredmény is azokat az irodalmi adatokat (40, 42, 43) támasztja alá amelyek szerint az autonóm funkciózavar megelőzi a hipertonia kialakulását.

Vizsgálatunk korlátai közé tartozik, hogy az autonóm funkciót a mindennapi gyakorlatban könnyen alkalmazható, ágymelletti tesztekkel vizsgáltuk. A talált összefüggések további tisztázásához a szívfrekvencia-variabilitás mérése Holter-monitorral, illetve a vérnyomás-variabilitás ütésről ütésre történő meghatározása Finapres-módszerrel érzékenyebb és jobban reprodukálható adatokat szolgáltathat. A vizsgált reflex-tesztek az auto-

nóm funkcióra gyakorolt különböző hatások eredőjét tükrözik (így azokat az életkor, a nem, az obesitas, dohányzás is befolyásolja). Ezeket a tényezőket statisztikailag korrigáltuk, de további, a jelen tanulmányban nem vizsgált cardiovascularis rizikófaktorok is befolyásolhatják a talált összefüggéseket. Tekintve, hogy keresztmetszeti vizsgálatról van szó, az autonóm idegrendszeri egyensúlyzavar szerepét a hipertonia progressziójában a jelen eredmények alapján nem tudjuk megítélni.

Összefoglalva, adataink alátámasztják az autonóm neuropathia és a hipertonia egyéb rizikófaktoroktól független összefüggését normoalbuminuriás, 2-es típusú diabeteses betegekben. A parasympathicus és sympatheticus károsodás is összefüggésben van a hipertonia kialakulásával és a vérnyomás-variabilitás növekedésével. Az autonóm neuropathia súlyossága szoros kapcsolatban van az ABPM paraméterek emelkedésével. Az egyéb rizikófaktoroktól függetlenül érdemes a neuropathiában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegekben az APBM vizsgálatot elvégezni a hipertonia korai kiszűrése céljából. A hypertoniás cukorbetegben ugyanakkor az autonóm idegrendszeri károsodás és a cardiovascularis rizikó felméréséhez célszerű vizsgálni a cardiovascularis reflex-teszteket. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése, a vérnyomás-variabilitás növekedése, az orthostaticus hypotonia és maga a hipertonia is hozzájárulhat az autonóm neuropathia rossz prognózisához.

IRODALOM

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579.
2. Lee KH, Jang HJ, Kim YH, et al. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1458-1461.
3. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58:131-138.
4. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1793-1798.
5. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischaemia. *Diabetes Care* 2001; 24:339-343.
6. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43:957-973.
7. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, et al. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 2001; 15:239-246.

8. Sturrock NDC, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:360-364.
9. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, et al. Twenty-four-hour pattern of blood pressure and spectral analysis of heart rate variability in diabetic patients with various degrees of autonomic neuropathy. Comparison to standard cardiovascular tests. *Clin Sci (Colch)* 1996; 91(Suppl.):105-107.
10. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, Garneau C, Fortin C, Dumesnil JG. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52:1056-1061.
11. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26:1955-1960.
12. Passino C, Magagna A, Conforti F, et al. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 2003; 21:445-451.
13. Jermendy Gy. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl 2: S370-374.
14. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19:900-909.
15. Keresztes K, Istenes I, Hermányi Zs, Vargha P, Barna I, Kempler P. Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2213-2214.
16. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23:45-55.
17. Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7:117-129.
18. Palatini P, Majahalme S, Amerena J, et al. Determinants of left ventricular structure and mass in young subjects with sympathetic over-activity. The Tecumseh Offspring Study. *J Hypertens* 2000; 18:769-775.
19. Nakano S, Kitazawa M, Ito T, et al. Insulin resistant state in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25:155-167.
20. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med* 2003; 20:399-405.
21. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:746-751.
22. Gottsäter A, Rydén-Ahlgren Å, Szelag B, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003; 20:495-499.
23. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA, Esler AL, Schrier RW. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci* 2003; 108:73-78.
24. Kempler P, Barna I, Marton A, et al. Autonomic neuropathy and hypertension in insulin-independent diabetes mellitus: there is a relationship. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 1):A565.
25. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, Istenes I, Vargha P, Kempler P. Az autonóm dysfunctio és a hypertonia összefüggése csökkent glükóztoleranciában. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5:231-236.
26. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
27. Jermendy Gy, Hargittai S. A diabeteses autonóm neuropathia vizsgálata számítógéppel. *Diabetol Hung* 1995; 3:23-26.
28. Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 1998; 3:363-368.
29. Mule G, Nardi E, Andronico G, et al. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001; 6:115-123.
30. SoRelle R. Impaired autonomic regulation points to cardiovascular risk. *Circulation* 2002; 106:e9051.
31. Duvnjak L, Vuckovič S, Pepeonik Z, Metelko Z. Relationship between autonomic neuropathy, 24-hr blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric and normotensive type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16:102-108.
32. Virtanen R, Jula A, Kuusela T, Helenius H, Voipio-Pulkki LM. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2003; 17:171-179.
33. Poulsen PL. Blood pressure and cardiac autonomic function in relation to risk factors and treatment perspectives in Type 1 diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3:222-242.
34. Amann K, Veelken R. Mechanisms and consequences of sympathetic hyperactivity in renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 60 Suppl 1:S81-92.
35. Brotman DJ, Girod JP, Thomas S. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:260-264.
36. Moran A, Palmas W, Field L, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:972-977.
37. Parati G. Blood pressure variability and cardiovascular control mechanisms in hypertension. *Clin Sci* 2003 105:545-547.
38. Parati G, Mancia G. Blood pressure variability as a risk factor. *Blood Press Monit* 2001; 6:341-347.
39. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42:136-142.
40. Davrath LR, Goren Y, Pinhas I, Toledo E, Akselrod S. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H1697-1704.
41. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in Type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:232-237.
42. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003; 42:1106-1111.
43. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002; 106:2673-2679.

A nemenzimatis glikáció és az előrehaladott glikációs végtermékek szerepe a vesebetegségek progressziójában, különös tekintettel a diabeteses nephropathiára

The Role of Non-Enzymatic Glycation and Advanced Glycation EndProducts in the Progression of Renal Disease with Special Regard to Diabetic Nephropathy

Wagner Zoltán

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):200–207.

Életrajz – Dr. Wagner Zoltán

Születési dátum: 1974. július 18.

Végzettség:

1980-1988: IV. sz. Általános Iskola, Szekszárd
1988-1992: Garay János Gimnázium, Szekszárd, német nyelvi speciális osztály
1992-1998: POTE, Általános Orvosi Kar, cum laude

Kitüntetések, díjak:

1992, biológia OKTV 16. helyezés
1993, POTE, „Évfolyam biológusa”
1997, POTE, TDK Konferencia III. díj
1997, Köztársasági Ösztöndíj
1997, Rectori Pályamunka I. díj

Egyetemi pályafutás:

1995-1998: TDK munka: POTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

1997-1998: TDK demonstrátori ösztöndíj, III. fokozat

1998-1999: klinikai gyakornok, POTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

1999-2002: PhD-hallgató, POTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum.

A PhD program címe: A krónikus vesebetegségek progresszióját befolyásoló tényezők.

Programvezető: Prof. Dr. Nagy Judit.

Kutatási téma: A nem enzimatis glikáció és a glikációs végtermékek szerepe a diabeteses nephropathia kialakulásában és progressziójában.

Témavezető: Dr. Wittmann István

2002-: klinikai gyakornok, PTE, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum.

Oktatási tevékenység:

1998/99-es tanév második félévétől belgyógyászati propedeutika gyakorlat
2001/02-es tanév második félévétől nephrologia gyakorlat

Külföldi tanulmányút:

2000. január-december:
Németországban, a Würzburgi Egyetem Physiologische Chemie I intézetében Prof. Dr. Reinhard Schinzel laboratóriumában, és a Würzburgi „Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation” intézetében Prof. Dr. August Heidland irányításával.
2003. május 26. - június 7.:
Nephrology Training Scholarship at the World Congress of Nephrology, Berlin, Németország.

Levelezési cím:

Dr. Wagner Zoltán
zoltan.wagner@aok.pte.hu

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt Szüleimnek mondok köszönetet szeretetükért és az úttravalóért, ami segített eligazodni az élet minden területén. Hálás vagyok Nagyszüleimnek, Testvéreimnek, Feleségemnek és Kisfiamnak türelmükért.

Hálával tartozom programvezetőmnek Prof. Dr. Nagy Juditnak és témavezetőmnek Dr. Wittmann Istvánnak, illetve Prof. Dr. August Heidlandnak és Dr. Reinhard Schinzelnek, hogy irányítottak a tudományos munkában. Köszönöm Dr. Wagner Lászlónak, unokatestvéremnek barátságát és önzetlen segítőkészségét minden téren.

Az ESR vizsgálatok kivitelezésében és értékelésében, illetve a statisztikai analízis terén nyújtott segítségéért Prof. Dr. Belágyi Józsefnek és Dr. Póto Lászlónak tartozom hálával. Köszönet illeti Dr. Degrell Pétert a fénymikroszkópos és a pásztázó elektronmikroszkópos felvételekért, Dr. Kovács Tibort, Dr. Mazák Istvánt, Dr. Vas Tibort és Dr. Molnár Gergőt, továbbá Dr. Sámikné Varga Ilonát, Heitmánné Lendvai Anikót, Udvarácz Ildikót, Wéber Tündét, Szabó Miklósné Emíliát, Bodor Enikőt és Golubicsné Pelenczei Gabriellát.

Köszönöm Prof. Dr. Jörg Vienkennek, hogy a Nephrocore program keretében lehetőséget biztosított számomra würzburgi tanulmányutamhoz. Értekezésem elkészítéséhez Prof. Dr. Hans Hennemann, Dr. Andrea Gerdemann, Dr. Veronika Faist, Dr. Rosemarie Kientsch-Engel, Dr. Andreas Solf, Dr. Udo Bahner, Susi Spahr és André Klassen munkája és segítsége is elengedhetetlen volt.

Nyelvismeret:

angol: középfokú állami nyelvvizsga, középfokú orvosi szaknyelvi vizsga;
német: középfokú állami nyelvvizsga, DSH bizonyítvány (Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulzugang ausländischer Studienbewerber)

Társasági tagság:

Magyar Nephrológiai Társaság
European Renal Association - European
Dialysis and Transplant Association
International Society of Nephrology

Közlemények összesített impakt faktora 11,199, előadáskivonatok összesített impakt faktora 64,868. Idegen hivatkozások: 11

MÓDSZEREK

Szabad gyökök kimutatása a glikációs reakciók során. Az MGO és az L-arginin reakciója során képződő szabad gyököket elektronspin-rezonancia- (ESR) vizsgálattal elemeztük. A vas katalizáló hatásának vizsgálatához ferri- vagy ferroiont adtunk a rendszerhez, illetve a vasionok hatását desferrioxaminnal és ferrozinnal gátoltuk. A glükóz + L-arginin reakcióban magas hőmérsékleten (65–90 °C) képződő szabad gyököket szintén ESR segítségével vizsgáltuk. A szabad gyökök koncentrációját az ESR-jel kettős integráljának segítségével határoztuk meg. *Az MGO vasredukáló képességének vizsgálata* ferrozin segítségével, spektrofotometriás módszerrel történt. *Az MGO + L-arginin reakció termékének abszorpciós spektrumát* és a reakció során lejátszódó színreakció időbeli lefutását spektrofotométerrel rögzítettük. *Az izolált, mosott vvt-szuszenzióban az ionizált kalcium intracelluláris koncentrációját* fura-2-pentakis-acetoximetilészterrel (Fura-2-AM), *az intracelluláris szabadgyök-képződést* dichlorofluoresceinnel mértük fluoreszcens spektrofotométer segítségével. *Az alacsony molsúlyú tiolvegyületek szintjét* a vvt-ekben perklórsavas hemolízist és fehérjekicsapást követően, O-phthalaldehid (OPA) segítségével, fluoreszcens módszerrel határoztuk meg. *A glomerularis típusú vvt-ek képződésének megítélésére* az MGO-val kezelt, izolált vvt-eket fénymikroszkóppal és pásztázó-elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. *A szérumminták alacsony molsúlyú (AM) frakcióját* 10 kD filtrációs küszöbvel rendelkező szűrők segítségével szeparáltuk. *Az N^c-karboximetil-lizin (CML) koncentrációját* a szérum és a vizelet mintákban kompetitív ELISA-módszerrel mértük. *Az AGE-fluoreszcenciát* az 50-szeresre hígított szérum mintákban három párhuzamos mérés során, 370 és 355 nm-es hullámhosszon történt excitációt követően, 440 és 460 nm-es hullámhossznál határoztuk meg fluoreszcens spektrofotométerben. *A fluoreszcens AGE-termékek molsúly szerinti megoszlásának vizsgálatához* gélfiltrációs kromatográfiát alkalmaztunk gyors proteín-folyadék-kromatográfiás (FPLC)

BEVEZETÉS

Nemenzimikus glikációnak nevezzük azt a több lépésben zajló, egy idő után irreverzibilissé váló folyamatot, mely redukáló monoszacharidok és aminocsoportot tartalmazó molekulák (fehérjék, DNS és lipidek) közt játszódik le. A glikáció során reaktív szabad gyökök és glikációs intermedierek képződnek, valamint előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end-product, AGE) jönnek létre.

Sejtenyészeteken végzett vizsgálatok mellett állatkísérletek és humán tanulmányok egész sora bizonyítja, hogy az AGE-termékek fontos szerepet játszanak a vesebetegségek progressziójában, illetve a krónikus veseelégtelenség és a cukorbetegség szövődésének kialakulásában.

CÉLKITŰZÉS

A glikációs folyamatok modellezése és a glikációs végtermékek képződését és felhalmozódását befolyásoló tényezők tanulmányozása során céljaink a következők voltak:

- *A glikációs intermediér metilglioxál (MGO) hatásainak vizsgálata in vitro és ex vivo rendszerekben:*
 - Az MGO és az L-arginin reakciója során képződő szabad gyökök vizsgálata in vitro modellben. A vas szabadgyök-képződésre gyakorolt hatásának felmérése.
 - Az MGO + L-arginin reakciótermék abszorpciós spektrumának regisztrálása, a vas katalizáló hatásának vizsgálata a rendszerben.

- Az MGO vasredukáló képességének vizsgálata.
- Izolált vörösvértestek intracelluláris szabadgyök-szintjének, alacsony molsúlyú tioltartalmának és kalciumkoncentrációjának mérése MGO-val történő expozíció után.
- A glomerularis haematuriára jellemző vörösvértest-morfológia kialakulásának modellezése in vitro MGO segítségével.
- *A magas hőmérsékleten zajló glikációs folyamatok és a hőkezelt ételekből származó glikációs végtermékek hatásainak vizsgálata:*
 - Az ételek hőkezelése során lejátszódó szabad gyökös glikációs folyamatok modellezése in vitro.
 - A hőkezelt, magas proteintartalmú ételeknek az AGE-szintekre és a veseműködésre kifejtett hatásának vizsgálata egészséges önkéntesekben.
- *Az AGE-termékek szérumszintje és a különböző klinikai paraméterek közötti összefüggések vizsgálata krónikus vesebetegségekben:*
 - Diabeteses nephropathiában szenvedő betegek AGE-szintjének vizsgálata.
 - IgA-nephropathiában (IgA-NP) szenvedő betegek AGE-szintjének vizsgálata.
- *A művesekezelésnek a szérum-AGE-szintre gyakorolt hatásának vizsgálata:*
 - A szérum-AGE-szint alakulása különböző művesekezési eljárások során.
 - Az AGE-termékek visszatelődésének vizsgálata a művesekezést követően.

készülék segítségével, UV és fluoreszcens detektor egyidejű alkalmazásával. *A szérumban az oxidatív stressz becslésére* a thiobarbitursav reaktív szubsztanciák (TBARS) szintjét határoztuk meg.

ÚJ EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A METILGLIOXÁL ÉS AZ L-ARGININ REAKCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Ismert, hogy a glikáció szabadgyök-képződéssel jár. Az egyik legismertebb és legtöbbet vizsgált glikációs intermedier, az MGO. Az L-arginin glikációja során az MGO által keltett szabad gyököket ESR vizsgálattal elemeztük. Megvizsgáltuk a szabadgyök-képződésben fontos szerepet játszó vas hatását az L-arginin + MGO reakcióra.

- I. Az L-arginin + MGO reakció során ESR vizsgálattal egy keresztkötésben elhelyezkedő kation gyökre jellegzetes spektrum detektálható.
- II. A szabadgyök-képződést koncentrációfüggő módon fokozta a ferriion, és gátolta a ferroion. A vas ionok szabadgyök-képződésre gyakorolt hatása a ferriion esetében desferrioxaminnal, a ferroion esetében ferrozinnal kivédhető volt.

ESR vizsgálataink szerint az MGO a ferriionnal reakcióba lép, hiszen az MGO által kiváltott szabadgyök-képződést a ferriion fokozta. Egy lehetséges reakció az MGO és a ferriion között a ferriion MGO hatására bekövetkező redukciója. Ennek bizonyítására ferrozin felhasználásával spektrofotometriás módszert dolgoztunk ki.

- III. Az MGO hatására a ferriion ferroionná redukálódott.

Az ESR vizsgálatok azt mutatták, hogy a ferri és a ferroion eltérően befolyásolja a szabadgyök-képződést az L-arginin + MGO reakcióban. Ez felvetette annak a lehetőségét, hogy a kétféle vasion eltérő termékek képző-

désének irányába tereli a reakciót. E kérdés megválaszolására összevetettük az L-arginin + MGO reakcióban a ferri-, illetve a ferroion jelenlétében képződő termékek abszorpciós spektrumát.

- IV. Az L-arginin + MGO reakció során mind a ferro, mind pedig a ferriion jelenlétében megfigyező abszorpciós spektrumú reakciótermék képződött, melynek abszorpciós maximuma 490 nm-nél detektálható. A ferroion a színreakciót a ferriionnál erősebben katalizálta.

Az L-arginin + MGO reakció vizsgálata során kapott eredményeinket összegezve valószínűsíthető, hogy a ferriion az MGO-val redox reakcióba lépve, a szabadgyök-képződés fokozódása mellett katalizálja a spektrofotométerrel detektálható termék képződését. Ugyanakkor a ferroion közvetlenül, szabad gyökök keltése nélkül képes katalizálni az L-arginin + MGO reakciót. Ezzel magyarázható az, hogy az ESR-rel mért szabadgyök-képződést a ferriion fokozta, a ferroion gátolta. továbbá az, hogy a 490 nm-nél detektálható színreakciót a ferriion kisebb, a ferroion nagyobb mértékben katalizálta.

Az L-arginin reakciója MGO-val azért is különösen fontos, mivel az L-arginin, mint a nitrogén-monoxid-szintáz enzim szubsztrátja, kiemelt helyet foglal el az aminosavak között. Glikációja során az L-arginin a guanidinocsoportjával vesz részt a reakcióban, amit több AGE-struktúra (pl. pentozidin, metil-imidazolon) szerkezete is bizonyít. A nitrogén-monoxid-szintáz (NOS) enzim az L-arginin guanidinocsoportjából hasítja le az NO-t. Számos adat utal arra, hogy az NO felszabadulás diabetesben zavart szenved. A jelenség hátterében a NOS enzim működését kompetitív módon gátló, módosult L-arginin metabolit akkumulációja sem zárható ki. Ezért az aminosavak közül az L-arginin glikációja kiemelt fontosságú lehet.

A METILGLIOXÁL SEJTKÁROSÍTÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA IZOLÁLT VÖRÖSVÉRTESTEKBEN

Az irodalom szerint az MGO károsítja a sejtek intracelluláris ionháztartását, hatására emelkedik az intracelluláris kalciumkoncentráció, ennek pontos mechanizmusa azonban ismeretlen. Vörösvértestekben megfigyelték, hogy az oxidatív stressznek fontos szerepe van a kalciumhomeostasisban. In vitro kísérleteink szerint az MGO szabadgyök-képződést vált ki az aminocsoportot tartalmazó molekulák (esetünkben az L-arginin) módosítása során. A továbbiakban arra kerestük a választ, hogy izolált vvt-ekben kimutatható-e szabadgyök-képződés az MGO hatására, illetve, hogy kialakul-e ennek kapcsán kalciumakkumuláció. Az intracelluláris szabadgyök-képződés és kalciumszint mérése mellett megvizsgáltuk a vvt-ekben az intracelluláris, alacsony mólsúlyú tiol vegyületek szintjének alakulását, ami szintén az oxidatív stressz markere. Az MGO szabadgyök-képződést és kalcium akkumulációt okozó hatásait antioxidánsokkal (SOD, kataláz, trolox, GSH és desferrioxamin) próbáltuk kivédeni.

- V. Intracelluláris fluoreszcens indikátorok segítségével bizonyítottuk, hogy izolált humán vörösvértestekben az MGO fokozza a szabadgyök-képződést és növeli az intracelluláris kalcium koncentrációt.
- VI. Az MGO oxidatív stresszt és kalcium akkumulációt okozó hatása antioxidánsok segítségével kivédhető volt.
- VII. Az MGO hatására csökkent a vörösvértestek alacsony mólsúlyú tiol tartalma.

Eredményeink szerint az MGO a szabadgyök-képződést okozó hatása révén eredményez kalciumakkumulációt. A tioldepláció a fokozott szabadgyök-képződésnek oka és következménye is lehet. A kalcium intracelluláris koncentrációjának emelkedése a vörösvértestek rigiditásának fokozódásához vezet, ami rontja a mikrocirkulációt, és hozzájárulhat a diabetes

microvascularis szövődményeinek kialakulásához.

Az oxidatív és a karbonil stressz szerepét a glomerulonephritisek patogenezisében is felvetették. Bizonyos glomerulonephritisek esetén a vizelet-üledékben talált, membránkárosodást szenvedett, úgynevezett glomerularis típusú vörösvértestek jellegzetes eltérésnek tekinthetők. Felmerült, hogy a vizeletbe jutott vörösvértestek membránkárosodását oxidatív, illetve karbonil stressz okozza, melynek kiváltásához vvt-modellünkben MGO-t használtunk.

VIII. Fénymikroszkópos és pásztázó-elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint az MGO hatására glomerularis haematuriára jellemző vörösvértest-membrán deformitások jöttek létre.

IX. Az MGO koncentrációfüggő módon, már 10 perc inkubációs idő alatt szignifikánsan növelte a glomerularis típusú vörösvértestek arányát in vitro modellünkben.

Vizsgálataink során az MGO molekuláris szintű hatásainak (tioldepláció, oxidatív stressz, kalciumakkumuláció) egy morfológiai következményét is dokumentáltuk. MGO segítségével sikerült olyan vvt elváltozásokat létrehozni in vitro, melyek az úgynevezett glomerularis (immun-patomechanizmusú glomerulonephritisekben megfigyelhető) haematuriára jellemzőek. Korábbi elméletek szerint a vvt-ek a GBM szakadásain történő átréselődésük során, vagy a tubulusokban, az ozmotikus stressz hatására deformálódnak. Izolált vvt-eket különböző ozmolaritású oldatokkal inkubálva azt találtuk, hogy az ozmotikus stressz önmagában nem elégséges a glomerularis típusú vvt-ek kialakulásához (az értekezésben nem részletezett eredmények). Eredményeink alapján a glomerularis haematuriában megfigyelhető deformált vvt-alakok kialakulásának egyik magyarázata a fokozott karbonil és oxidatív stressz lehet.

AZ L-ARGININ GLIKÁCIÓJA SORÁN, MAGAS HŐMÉRSÉKLETEN KÉPZŐDŐ SZABAD GYÖKÖK VIZSGÁLATA

A nemenzimatis glikáció először az élelmiszerkémiai kutatások tárgyát képezte. Az előrehaladott glikációs végtermékeket tették felelőssé a hőkezelt (sült, főtt) ételek zamataért és barnás színéért. Ismert, hogy a nem-enzimatis glikáció során szabad gyökök képződnek. A magas hőmérsékleten zajló glikációs folyamatok során képződő szabad gyököket ESR-rel tanulmányoztuk.

X. Glükóz és L-arginin együttes főzése során 65–90°C-on szabadgyök-képződésre utaló ESR-spektrumot kaptunk, melynek analízise alapján a keletkezett vegyület, a kölcsönható molekulák figyelembevételével, pirimidinil vagy pirazil típusú szabad gyök lehet.

XI. Az L-arginin + glükóz reakció során detektálható szabadgyök-képződés hőmérsékletfüggő.

Az L-arginint és glukózt tartalmazó oldatban magas hőmérsékleten keletkező szabad gyökök jelentősége abban van, hogy a hőkezelés (sütés, főzés) során az ételek szénhidrát- és fehérje- (vagy aminosav) tartalma között hasonló reakciók játszódhatnak le. Az így elkészített táplálékkal reaktív szabad gyökök és glikációs végtermékek juthatnak a szervezetbe.

A GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉKEKBEN GAZDAG, HŐKEZELT ÉTELEK FOGYASZTÁSÁNAK HATÁSA A SZÉRUM ÉS VIZELET GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉK SZINTEKRE ÉS A VESEMŰKÖDÉSRE

Az ételek hőkezelése során nem csupán az előző pontban tárgyalt glikációs reakció játszódik le. Az ételek sütése, főzése számos más AGE-termék képződését is eredményezi. A hőkezelt ételekben is fellelhető glikációs termékek közül a CML példáján elemeztük a táplálék eredetű AGE-termékek felszívódását és veseműködésre kifejtett hatását.

Megvizsgáltuk, hogy a hőkezelt (sült, főzt) ételek fogyasztása hogyan befolyásolja a vizelet albuminürítést és a kreatinin clearancet egészséges önkéntesekben. A vizsgálat során az önkéntesek szérum CML-szintjének és vizelet CML-ürítésének változásait is nyomon követtük. A hőkezelt ételek hatását nyers ételek fogyasztásának hatásával vetettük össze, a nyers ételekben ugyanis a glikációs végtermékek szintje elhanyagolható. A renalis hatások provokálása céljából mind a hőkezelt, mind a nyers diéta fehérjetartalmát 3 g/ttkg/nap-ra állítottuk.

XII. A magas proteintartalmú, nyers ételek fogyasztása alacsony CML bevitellel társul, hatására jelenősen csökken a vizelettel ürülő CML mennyisége.

XIII. A magas proteintartalmú, hőkezelt ételek fogyasztása fokozott CML bevitelt jelent, hatására megnő a szérum CML szint és a vizelet CML ürítés.

XIV. A magas proteintartalmú, hőkezelt, vagyis CML-dús ételek hatására fokozódott a vizeletalbumin-ürítés.

A magas fehérjetartalmú diéta fogyasztása tehát a szokásos hőkezelési eljárások (sütés, főzés) alkalmazása esetén fokozott CML bevitellel társul. Ugyanakkor a hőkezelés nélkül elkészített ételek (CML szegény diéta) magas protein tartalmuk ellenére nem okoztak szérum-CML-szint-emelkedést, sőt a vizelet-CML-ürítés csökkenését eredményezték.

A fokozott CML-bevitelnek jelentős kórélettani hatásai lehetnek. A CML-tartalmú fehérjék ugyanis specifikusan kötődnek a RAGE receptorokhoz, és aktiválják azokat. A receptor aktivációja különböző celluláris jelátviteli mechanizmusokon keresztül a diabetes és a krónikus veseelégtelenség szövődményeinek kialakulásában kulcsszerepet játszó gyulladáshoz gének expressziójához vezet.

A diétából származó AGE-termékek vesére kifejtett hatásait vizsgálva nem találtunk eltérést a kreatinin clearance vonatkozásában, azonban a vizelet albuminürítés a CML-dús proteinterhelés hatására megemelkedett. Általáno-

san elfogadott gyakorlat, hogy a vesebetegeinknek a proteinbevitel mérséklését javasoljuk, mivel a tapasztalatok szerint a proteinbevitel korlátozása kedvezően befolyásolja a vesebetegség progresszióját mind diabeteses nephropathiában, mind nem diabeteses vesebetegségekben. A diétás proteinrestrikció kedvező hatásának magyarázata nem teljesen ismert. Vizsgálatunkban csak az AGE-termékekben gazdag proteinterhelés váltott ki statisztikailag szignifikáns albuminuria növekedést, az AGE-szegény proteinterhelés nem, ami arra utal, hogy a proteinterhelés albuminuriát okozó hatásának fontos összetevője lehet az ételekből származó AGE. Mivel az ételek elkészítésekor a fehérjét általában jelentős hőhatás éri, a magas protein tartalmú, szokásos módon elkészített ételekben fokozott AGE-képződéssel kell számolni. Eredményeink alapján felmerül, hogy a magas proteinbevitel a hozzá társuló AGE-terhelés révén fejti ki kedvezőtlen hatását.

Összefoglalva, a szérum és a vizelet AGE szinteket táplálkozási szokásaink is befolyásolják. A hőkezelt ételek, magas AGE tartalmuknál fogva a keringő és a filtrált glikációs végtermékek fontos forrásai. Különösen kedvezőtlen lehet a táplálékkal bevitt AGE-k hatása a cukorbetegségben és a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekre, mivel esetükben az AGE-termékek vesén keresztül történő eliminációja elégtelen. A táplálékkal bevitt AGE-termékek káros hatásának ismeretében felmerülhet bizonyos konyhatechnikai elvek (túlzott hőkezelés kerülése, több nyers zöldség fogyasztása stb.) népszerűsítése, és a krónikus veseelégtelenségben szenvedők, illetve a romló vesefunkciójú cukorbeteg esetében az AGE-szegény diéta kidolgozásának igénye is.

A GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉKEK SZÉRUMSZINTJÉNEK ÖSSZEFÜGGÉSE A VESEFUNKCIÓVAL DIABETESES NEPHROPATHIÁBAN

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy végstádiumú veseelégtelenség esetén, mind a diabeteses, mind a nem diabeteses betegeknél magas a szé-

rum-AGE-szint. Keresztmetszeti vizsgálatunkkal arra kerestük a választ, hogy normális vagy enyhén beszűkült vesefunkciójú cukorbetegünkben hogyan alakul a glikációs végtermékek szérumszintje.

- XV. A csökkent vesefunkciójú cukorbeteg napi vizelet-CML-ürítése alacsonyabb, mint a normális vesefunkciójú betegeké.
- XVI. A csökkent vesefunkciójú cukorbetegben a normális vesefunkciójú betegekhez képest magasabb szérum AGE-fluoreszcencia és szérum-CML-szint mérhető, mely utóbbi elsősorban az alacsony molsúlyú CML-szintjének emelkedéséből fakad.
- XVII. A csökkent vesefunkciójú cukorbetegben a szérum AGE-fluoreszcencia és a szérum-CML-szint szoros korrelációt mutat a vesefunkció paramétereivel.

Diabetesben a glomerularis funkció tehát már enyhe vesefunkció romlás esetén is meghatározó tényezővé válik a szérum-AGE-szintek szempontjából. A vesebetegségekben a magas szérum-AGE-szintet az AGE-prekursorok és az AGE-termékek vesén keresztül történő eliminációjának csökkenése eredményezi. Ennek megfelelően szignifikánsan alacsonyabb vizelet-CML-ürítést figyeltünk meg beszűkült vesefunkciójú betegeinkben. Mivel a vizelettel ürülő CML főként az alacsony molekulatömegű tartományba esik (nem publikált adatok), veseelégtelenségben főleg az alacsony molsúlyú CML szérumszintjének emelkedésére számíthatunk. Vizsgálatunk szerint vesefunkció romlás esetén valóban megnő a szérumban az alacsony molsúlyú CML frakció aránya. A beszűkült vesefunkciójú betegeinkben mért magasabb szérum CML szint oka tehát az lehet, hogy a CML vizelettel történő eliminációja csökkent.

A GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉKEK SZÉRUMSZINTJÉNEK ÖSSZEFÜGGÉSE A VESEFUNKCIÓVAL IGA-NEPHROPATHIÁBAN

Az IgA-NP a leggyakoribb krónikus glomerulonephritis forma. 20 évvel a betegség felismerése után a betegek 20–50%-ában krónikus, végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. Ezért a betegség progresszióját előidéző vagy azzal összefüggő tényezők kutatása elsőrendű fontosságú. Nem ismert, hogy a vesebetegségek progressziójában fontos szerepet játszó glikációs végtermékek és az oxidatív stressz termékek szérumszintje hogyan alakul ebben a betegségben.

- XVIII. A beszűkült vesefunkciójú IgA-NP-s betegek szérum AGE-fluoreszcenciája és CML szintje magasabb, mint a normális vesefunkciójú betegeké.
- XIX. IgA-NP-s betegeknél a szérum AGE-fluoreszcencia és a CML-szint szignifikáns negatív korrelációt mutat a kreatinin-clearance értékkel.
- XX. Mind a csökkent, mind a normális vesefunkciójú IgA-NP-s betegeknél magasabb a szérum TBARS-szint, mint az egészséges kontrollokban.

IgA-nephropathiában szenvedő betegeink vizsgálatával a diabeteses betegeknél találtakhoz hasonló eredményekhez jutottunk. Ezen eredmények is arra utalnak, hogy a glikációs végtermékek szérumszintjének kialakításában a vese glomerularis funkciójának döntő szerepe van.

A magas TBARS értékek a normális és a csökkent vesefunkciójú IgA-NP-s betegeknél munkacsoportunk korábbi adataival együtt azt jelzik, hogy az IgA-NP-s betegeknél fokozott az oxidatív stressz.

Mind a diabeteses, mind pedig az IgA-nephropathiás betegeknél azt találtuk, hogy az előrehaladott glikációs végtermékek szérumszintje a vesefunkció romlásával megemelkedik. A magasabb koncentrációban keringő AGE-termékek (vesekárosító hatásuk miatt) ezen kórképekben hozzájárulhatnak a vesebetegség progressziójá-

hoz, ami egy circulus vitiosus kialakulásához vezet.

A GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉKEK SZÉRUMSZINTJÉNEK ALAKULÁSA HEMODIALÍZISSEL, HEMOFILTRÁCIÓVAL ILLETVE HEMODIAFILTRÁCIÓVAL KEZELT BETEGEK BEN

A vesefunkció beszűkülésével emelkedik a glikációs végtermékek szérumszintje. A folyamat végét jelentő krónikus veseelégtelenségben a szérumszint AGE szint eléri a normálérték három-, négyszeresét. Négy művese-kezelési módszert hasonlítottunk össze az egy kezelés során elérhető AGE szint csökkenés és a kezelés előtti szérumszint AGE szintek szempontjából. A kezelési típusok a következők voltak: hemodialízis (HD) standard dializáló folyadékkal (SDF), HD ultrafiltrált dializáló folyadékkal (UDF), hemodiafiltráció (HDF) és hemofiltráció (HF).

XXI. A HD-SDF esetében a szérumszint AGE szint szignifikánsan magasabb, mint a HD-UDF, a HDF- vagy a HF-kezelés mellett.

XXII. Az SDF használata mellett észlelt magasabb AGE-szintek elsősorban a fehérjéhez kötött, nem dializálható AGE-frakció szintjének fokozódásából fakadnak. Az egy kezelés során elérhető AGE-szint csökkenés szempontjából nem volt különbség a kezelési módszerek között.

A HF és a HDF esetén (mindkét kezelési típusban konvektív transzport érvényesül) a peptidok hatékonyabb eltávolításáról számoltak be, ezért ebben a két csoportban alacsonyabb AGE-szintekre számítottunk. A HF és a HDF a konvektív transzport érvényesülésén kívül abban is különbözik az SDF-fel történő HD-tól, hogy a HDF-hez ultrafiltrált dializáló folyadékot használnak, a HF esetében pedig nincs szükség dializáló folyadékra. A folyadékminőség szerepének tisztázása érdekében volt szükség a HD SDF-csoport mellett egy UDF-fel kezelt HD-csoport létrehozására is.

Várakozásunknak megfelelően azt találtuk, hogy a kezelés előtti szérumszint AGE-szint a HDF-fel és HF-fel kezelt betegekben szignifikánsan alacsonyabb, mint a HD-SDF csoportban. Azonban az AGE-eltávolítás hatékonyságában a HDF- és a HF-csoport nem különbözött szignifikánsan a HD-csoportoktól. Emiatt a HDF és a HF-csoportban mért alacsonyabb AGE-szinteket nem lehetett a hatékonyabb AGE-eltávolítással megmagyarázni. Ráadásul a szérumszint AGE-szint az UDF alkalmazásával kezelt hemodializált betegekben szintén alacsonyabb volt, mint a HD-SDF csoportban, de nem különbözött a HDF- és a HF-csoportban mért AGE szintektől. Mindezek alapján tehát elsősorban a dializáló folyadék minősége tehető felelőssé a HD-SDF csoportban mért magasabb szérumszint AGE-szintekért.

A HD-SDF csoportban mért magasabb AGE-szint lehetséges magyarázata a fokozott AGE-képződés lehet. Erre utalt az a megfigyelésünk is, hogy főként a magas molekulású, albuminhoz kötött, tehát művesekezéssel nem eltávolítható AGE-k szintje volt alacsonyabb HD-UDF-ben, HDF-ben és HF-ben. A fokozott AGE-képződés oka HD-SDF-ben a fokozott oxidatív és karbonil stressz lehet, ugyanis a dializáló folyadék kis mértékű bakteriális kontaminációja is kiválthat fokozott szabadgyök-képződést a mononukleáris sejtekben.

Eredményeink alapján a számos ismert faktor mellett (pl. reziduális vese-funkció, dializáló membrán tulajdonságai, tápláltsági állapot) a folyadékminőségnek is jelentős hatása van a szérumszint AGE szintekre művesekezelésben részesülő betegekben.

A GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉKEK SZÉRUMSZINTJÉNEK REBOUND KINETIKÁJA HEMODIALÍZIS KEZELÉST KÖVETŐEN

Saját vizsgálati eredményeink szerint a szérumszint AGE-szint egyetlen hemodialízis kezelés alatt 20–30%-kal csökkenthető, ami megfelel a szérumszint AGE nem fehérjéhez kötött kerin-gő, alacsony molekulású frakciójának. Irodalmi adatok alapján ismert azon-

ban, hogy a szérumszint AGE-szint néhány óra alatt visszatér a kezelés előtti értékre, holott a glikációs végtermékek képződése hosszú ideig tartó folyamat. A keringő AGE-mennyiség visszatelődését a szérumszint AGE-fluoreszcencia és a szérumszint CML-szint rebound-kinetikájának példáján kívántuk tanulmányozni.

Tanulmányunkban 7 krónikus dialízis programban kezelt, hemodializált betegtől vettünk vért a kezelés előtt, a kezelés befejezésekor, továbbá 30, 60, 120, 240 és 360 perccel a kezelés befejezését követően.

XXIII. Az alacsony molekulású, dializálható CML-frakció szérumszintje a művesekezést követően 6 órán belül szignifikáns visszatelődést mutat.

XXIV. A fluoreszcens AGE-szint esetében nem mutatható ki visszatelődés a kezelést követő 6 órán belül.

Számos tanulmány utal arra, hogy az AGE-termékeket művese-kezeléssel nem lehet tökéletesen eltávolítani a keringésből, ráadásul az alacsony molekulású AGE-komponensek a dialízis kezelést követően az extravasculáris térből hamar visszatelődnek. Vizsgálatunk szerint az alacsony molekulású CML hasonló kinetikával telődik vissza, mint az egyéb alacsony molekulású metabolitok. Az alacsony molekulású fluoreszcens AGE-komponensek esetében azonban elmaradt a gyors visszatelődés, ami arra utal, hogy az extravasculáris térben nincsenek diffuzibilis, alacsony molekulású, fluoreszcens AGE-termékek. A fluoreszcens AGE-szintje később tér vissza a kezelés előtti szintre, aminek a de novo szintézis, vagy a magas molekulású fluoreszcens AGE-k lebomlása lehet a forrása. Ez a megfigyelés arra is felhívja a figyelmet, hogy az AGE-termékeket, heterogénitásuk miatt nem mindig lehet csupán egyik vagy másik képviselőjük mérésével jellemezni.

ZÁRSZÓ

Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy betegek számára komoly

előnyöket jelenthetne a glikációs végtermékek endogén képződése és exogén forrásból történő felvétele ellen irányuló terápiás eljárások kifeje-

lesztése, hiszen általuk megakadályozhatnánk, vagy lassíthatnánk a krónikus vesebetegségek, különösen a diabeteses nephropathia progresszióját és

késleltethetnénk a krónikus veseelégtelenség szövödményeinek kialakulását.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

Eredeti közlemények

1. Wagner Zoltán, Wittmann István, Pótó László, Wagner László, Belágyi József, Nagy Judit. Glukóz szabad gyök képződése hidroxil szabad gyök jelenlétében. *Diabetologia Hungarica* 6: 209-215, 1998
2. Wagner Zoltán, Wittmann István, Pótó László, Wagner László, Belágyi József, Nagy Judit. Az arginin glikációjának szabadgyökös mechanizmusa. *Hypertonia és Nephrologia* 3: 194-198, 1999
3. Wittmann István, Wagner Zoltán, Wagner László, Mazák István, Nagy Judit. A nem-enzimatis glikáció szerepe az öregedés, az atherosclerosis és a diabeteses nephropathia pathophysiologiájában és klinikai képének kialakulásában. *Diabetologia Hungarica* 7: 9-21, 1999
4. Wittmann István, Wagner Zoltán, Pótó László, Wagner László, Mazák István, Nagy Judit. Karbonil stressz-metabolitok kimutatása diabetes mellitusban szenvedő betegek vizeletében. *Orvosi Hetilap* 33: 1841-1845, 1999
5. Wittmann István, Wagner Zoltán, Pótó László, Wagner László, Mazák István, Nagy Judit. Glikációs végtermékek kimutatása diabetes mellitusban szenvedő betegek vizeletében. *Orvosi Hetilap* 36:1997-2001, 1999
6. Wittmann István, Wagner László, Pótó László, Wagner Zoltán, Mazák István, Nagy Judit. Kismolekulasúlyú karbonil stressz-termékek kimutatása diabetes mellitusban szenvedő betegek vizeletében. *Magyar Belorvosi Archivum* 1: 49-54, 2000
7. Wagner Zoltán, Wittmann István, Mazák István, Schinzel Reinhard, Heidland August, Kientsch-Engel Rosemarie, Nagy Judit. N-(carboxymethyl)lysine levels in type 2 diabetic patients: Role of renal function. *Am J Kidney Dis* 38: 785-791, 2001 (IF: 3,646)
8. Wittmann István, Mazák István, Pótó László, Wagner Zoltán, Wagner László, Vas Tibor, Kovács Tibor, Belágyi József, Nagy Judit. Role of iron in the interaction of red blood cells with methylglyoxal. Modification of L-arginine by methylglyoxal is catalyzed by iron redox cycling. *Chem Biol Interact* 138: 171-187, 2001 (IF: 1,707)
9. Gerdemann Andrea, Wagner Zoltán, Solf Andreas, Bahner Udo, Heidland August, Vienken Jörg, Schinzel Reinhard. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1045-1049, 2002 (IF: 2,056)

Kongresszusi összefoglalók

1. Wagner Zoltán, Wittmann István, Belágyi József, Pótó László, Nagy Judit. A nem-enzimatis glikáció szabadgyökös jellege. *Diabetologia Hungarica* 6(Suppl.1): 74, 1998
2. Wagner Zoltán, Wittmann István, Pótó László, Wagner László, Belágyi József, Nagy Judit. Glukóz szabad gyök képződése hidroxil gyök jelenlétében - Adatok a diabeteses nephropathia pathomechanizmusához. *Hypertonia és Nephrologia* 3(Suppl.2): 69, 1998
3. Wittmann István, Pótó László, Tóth Gábor, Wagner Zoltán, Wagner László, Mazák István, Nagy Judit. A glikációs végtermékek vizelettel történő, vesefunkciófüggő eliminációja diabetesben. *Hypertonia és Nephrologia* 3(Suppl.2): 87, 1998
4. Wittmann István, Belágyi József, Pótó László, Wagner Zoltán, Nagy Judit. Iron catalyzes glycation of Arginine. *Nephrol Dial Transplant* 13: A109, 1998 (IF: 2,056)
5. Wittmann István, Belágyi József, Pótó László, Wagner Zoltán, Nagy Judit. Glycation of arginine is catalyzed by iron and is resulted in free radical production. *Diabetologia* 41(Suppl.1): A323, 1998 (IF: 5,721)
6. Vas Tibor, Wittmann István, Pótó László, Wagner Zoltán, Mazák István, Nagy Judit. Connection between oxidative stress and glycation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 14: A148, 1999 (IF: 2,056)
7. Wittmann István, Wagner Zoltán, Pótó László, Wagner László, Mazák István, Nagy Judit. Carbonyl stress products in the urine of diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: A106, 1999 (IF: 2,056)
8. Wagner Zoltán, Wittmann István, Pótó László, Wagner László, Mazák István, Nagy Judit. Detection of methylglyoxal adducts in the urine of diabetic patients. *Diabetologia* 42(Suppl.1): A328, 1999 (IF: 5,721)
9. Wagner Zoltán, Wittmann István, Mazák István, Vas Tibor, Wagner László, Nagy Judit. Comparison of pyrimidine-like molecules as carbonyl stress products in diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: A13, 2000 (IF: 1,406)
10. Wittmann István, Wagner László, Pótó László, Wagner Zoltán, Mazák István, Vas Tibor, Nagy Judit. Low molecular weight carbonyl stress-products in the urine of diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: A13, 2000 (IF: 1,406)
11. Mazák István, Wittmann István, Wagner Zoltán, Wagner László, Vas Tibor, Nagy Judit. Methylglyoxal evokes oxidative stress and calcium accumulation in red blood cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: A6, 2000 (IF: 1,406)
12. Wagner Zoltán, Wittmann István, Mazák István, Vas Tibor, Wagner László, Nagy Judit. Comparison of pyrimidine-like molecules as carbonyl stress products in patients with diabetes mellitus and azotemia. *Nephrol Dial Transplant* 15: A104, 2000 (IF: 2,056)
13. Wittmann István, Wagner László, Pótó László, Wagner Zoltán, Mazák István, Vas Tibor, Nagy Judit. Analysis of low molecular weight carbonyl stress-products in the urine of patients with diabetes mellitus using the lowry method. *Nephrol Dial Transplant* 15: A104, 2000 (IF: 2,056)
14. Mazák István, Wittmann István, Wagner Zoltán, Wagner László, Vas Tibor, Nagy Judit. Methylglyoxal produced in non-enzymatic glycation evokes oxidative stress and calcium accumulation in human red blood cells. *Nephrol Dial Transplant* 15: A103, 2000 (IF: 2,056)
15. Wagner Zoltán, Wittmann István, Mazák István, Schinzel Reinhard, Heidland August, Kientsch-Engel Rosemarie, Nagy Judit. A szérumban N-karboximetil-lizin (CML) szint és a vizelet CML ürítés összefüggése a vesefunkcióval 2-es típusú diabetes mellitusban. *Magyar Belorvosi Archivum* (Suppl.2): 76, 2001
16. Vas Tibor, Wagner Zoltán, Kovács Tibor, Wittmann István, Schinzel Reinhard, Heidland August, Nagy Judit. A nem enzimatis glikáció, az oxidatív stressz és az IgA-nephropathia progressziója közti kapcsolat. *Magyar Belorvosi Archivum* (Suppl.2): 77, 2001

17. Mazák István, Wittmann István, Wagner Zoltán, Pótó László, Faist Veronika, Schinzel Reinhard, Heidland August, Nagy Judit. Hőkezelt ételek fogyasztásának hatása a glikációs végtermékek szérum szintjére és vizeletürítésére, valamint az albuminuriára. Magyar Belorvosi Archivum (Suppl.2): 78, 2001
 18. Wagner Zoltán, Wittmann István, Mazák István, Schinzel Reinhard, Heidland August, Kientsch-Engel R, Nagy Judit. N-(carboxymethyl)lysine levels in type 2 diabetic patients: Role of renal function. Nephrol Dial Transplant 16: A74, 2001 (IF: 2,056)
 19. Mazák István, Wittmann István, Pótó László, Wagner Zoltán, Kovács Tibor, Wagner László, Vas Tibor, Belágyi József, Nagy Judit. Role of iron and methylglyoxal in diabetic nephropathy. In vitro model using red blood cells. Nephrol Dial Transplant 16: A74, 2001 (IF: 2,056)
 20. Wittmann István, Wagner Zoltán, Mazák István, Pótó László, Schinzel Reinhard, Heidland August, Nagy Judit. Foods rich in advanced glycation end products (AGEs) induce microalbuminuria in healthy persons. Nephrol Dial Transplant 16: A106, 2001 (IF: 2,056)
 21. Vas Tibor, Wagner Zoltán, Kovács Tibor, Wittmann István, Schinzel Reinhard, Heidland August, Nagy Judit. The role of non-enzymatic glycation and oxidative stress on the progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 16: A108, 2001 (IF: 2,056)
 22. Wagner Zoltán, Wittmann István, Mazák István, Pótó László, Faist Veronika, Schinzel Reinhard, Heidland August, Nagy Judit. Effects of dietary carboxymethyllysine (CML) intake on CML levels and albumin excretion rates in healthy subjects. Diabetologia 44(Suppl.1): A318, 2001 (IF: 5,721)
 23. Schinzel Reinhard, Wagner Zoltán, Bahner Udo, Hennemann Hans, Klassen André, Boege Friedrich, Vienken Jörg, Heidland August. Different rebound kinetics of the AGE-CML and AGE-associated fluorescence after hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 17(Suppl.7): 158, 2002 (IF: 2,056)
 24. Wagner Zoltán, Degrell Péter, Vas Tibor, Wagner László, Mazák István, Molnár Gergő, Laczy Boglárka, Nagy Judit, Wittmann István. Carbonyl stress in vitro induces dysmorphic red blood cell formation seen in glomerular haematuria. Nephrol Dial Transplant 18(Suppl.4): 640-641, 2003 (IF: 2,056)
-

Főtitkári beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság elmúlt évi tevékenységéről (2003. november-2004. november)

Készítette: dr. Kárpáti István, Magyar Nephrologiai Társaság főtitkára

I. TISZTSÉGVISELŐK

A Társaság 2002. november 15-én Siófokon megtartott közgyűlése az alapszabálynak megfelelően húsz tagú új vezetőséget választott. Megválasztotta az Ellenőrzési Bizottság és az Etikai Bizottság tisztségviselőit is.

A vezetőség és az elnökség összetételében az elmúlt évben nem történt változás.

VEZETŐSÉGI TAGOK

1. Dr. Árkossy Ottó
2. Dr. Balla József
3. Dr. Iványi Béla
4. Dr. Járay Jenő
5. Dr. Kakuk György
6. Dr. Kárpáti István
7. Dr. Kiss Éva
8. Dr. Kulcsár Imre
9. Dr. Ladányi Erzsébet
10. Dr. Mátyus János
11. Dr. Nagy Ervin
12. Dr. Nagy Judit
13. Dr. Rempert Ádám
14. Dr. Reusz György
15. Dr. Rosivall László
16. Dr. Sonkodi Sándor
17. Dr. Szabó András
18. Dr. Szöllősy Gyula
19. Dr. Szegedi János
20. Dr. Túri Sándor

A vezetőség által megválasztott pozíciók betöltésében az elmúlt évben nem történt változás:

ELNÖK: Dr. Túri Sándor
FŐTITKÁR: Dr. Kárpáti István
ALELNÖKÖK:

Dr. Balla József
Dr. Reusz György
Dr. Szegedi János

PÉNZTÁROS:

Dr. Kiss Éva

TITKÁR: Dr. Szabó András

JEGYZŐ: Dr. Reusz György

SZAKMAI BIZOTTSÁGOK ÉS ELNÖKÖK

1. Tudományos Bizottság:
Dr. Balla József
2. Oktatási Bizottság:
Dr. Kárpáti István
3. Klinikai Nephrologiai Bizottság:
Dr. Mátyus János
4. Nephropathológiai Bizottság:
Dr. Iványi Béla
5. Dialízis Bizottság:
Dr. Kulcsár Imre
6. Peritoneális Dialízis Albizottság:
Dr. Szöllősy Gyula
7. Transzplantációs Bizottság:
Dr. Rempert Ádám
8. Informatikai Bizottság:
Dr. Járay Jenő
9. Finanszírozási Bizottság:
Dr. Szegedi János
10. Rehabilitációs Munkabizottság:
Dr. Polner Kálmán

ELLENŐRZÉSI BIZOTTSÁG

Dr. Bartha Jenő

ETIKAI BIZOTTSÁG

Dr. Akócsi Katalin

KÜLÖNKERETES GYÓGYSZEREK KOORDINÁTORAI:

Erythropoietin (OEKK):
Dr. Kiss István
Ketosteril:
Dr. Zakar Gábor
Calcijex:
Dr. Mezei Ilona
Renagel:
Dr. Bereczki Csaba

A VEZETŐSÉGI ÜLÉSEK ÁLLANDÓ MEGHÍVOTTJA:

Hypertonia és Nephrologia újság:
Dr. Radó János

ADMINISZTRÁTOROK:

Feszt Timea (Budapest)
Pápai Zsuzsa (Debrecen)

II. A VEZETŐSÉG MŰKÖDÉSE

II.1. A SZÁMOK TÜKRÉBEN

A Társaság vezetősége az elmúlt évben – a nyári hónapokat kivéve – csaknem havonta ülésezett. A vezetőség kérését és határozatát figyelembe véve az elnökségi üléseket nyíltá tettük, amely ahhoz vezetett, hogy az elnökségi ülések fokozatosan átalakultak vezetőségi üléssé. A 2004. novemberig megtartott nyolc vezetőségi ülésen összesen 63 napirendi pontban 93 témát tárgyalt meg a vezetőség. Két vezetőségi ülés közötti időszakban az elnökség és a vezetőség tagjai telefonon, zömében e mail-ben tartották a kapcsolatot.

II.2. A VEZETŐSÉGI ÜLÉSEK ELŐKÉSZÍTÉSE ÉS LEBONYOLÍTÁSA

Az ülések idejéről a vezetőség általában már 1 hónappal az ülés előtt tudomást szerzett. A napirendi pontokat az elnök és a főtitkárral egyeztetve, amelyet a vezetőségi tagok legalább 1 héttel az ülés kezdete előtt megkaptak. A vezetőségi ülésre szánt munkaanyagokat a főtitkár az előterjesztőktől bekérte és azokat a vezetőségi tagokhoz idejében eljuttatta. A kiegészítéseket, módosítási javaslatokat írásban kértük elküldeni azért, hogy az üléseken érdemi megbeszélések történjenek.

Az üléseket a Társaság elnöke vezette, amelyekről minden alkalommal jegyzőkönyv készült. A főtitkár a hozzá elektronikusan vagy postai úton érkezett és az általa elküldött leveleket a debreceni titkárnő közreműködésével archiválta.

Az üléseken készült jegyzőkönyveket a jegyző és a titkár áttekintette és azokat a vezetőségi tagoknak elküldte. A hivatalos jegyzőkönyv formai követelményeit a vezetőség megbeszélte. Ennek megfelelően a jegyzőkönyvek – a hozzászólások és a szavazások ered-

ménye mellett – a határozatokat külön kiemelve tartalmazzák, a jelenléti ívvel mellékelve.

II.3. A VEZETŐSÉGI ÜLÉSEKRE MEGHÍVOTT VENDÉGEK

A vezetőség az adott témák konstruktív megbeszélésére több vendéget hívott meg.

A meghívottak között szerepelt:

A Magyar Transzplantációs Társaság teljes vezetősége (2003. december 11.), a módszertani ajánlások előterjesztői (Dr. Tislér András, Dr. Bereczki Csaba), a különkeres gyógyszerek koordinátorai (Dr. Kiss István, Dr. Mezei Ilona, Dr. Zakar Gábor, Dr. Bereczki Csaba)

II.4. A VEZETŐSÉGI ÜLÉSEK HELYE

Üléseinket az elmúlt évben is – azok kultúrált lebonyolítása és helyének jobb megközelíthetősége érdekében – a Radisson Béke Hotelben tartottuk meg. Az elmúlt évben az ülések költségeit – minden ellenszolgáltatás nélkül – a Roche (Magyarország) Kft. fedezte, így az Társaságunkat pénzügyileg nem terhelte. Kihelyezett vezetőségi ülést a Társaság Lajosmizsén rendezett.

III. SZAKMAI TEVÉKENYSÉG

III.1. TUDOMÁNY

A hazai kutatóműhelyek – a tudományos közlemények publikálása mellett – nemzetközi és hazai kongresszusokon mutatják be eredményeiket. Ennek legjelentősebb hazai fóruma Társaságunk évente megrendezett nagygyűlései. Az elmúlt év tudományos aktivitását jól mutatja, hogy Társaságunk 2003-ban Siófokon megrendezett XX. Nagygyűlésén a közel 500 résztvevő 87 előadás által és 46 poszter bemutatásával ismerhette meg a hazai nephrologia egyéves tudományos eredményeit.

A csekély pénzügyi erőforrások ellenére a Társaság tudományos tevékenységére pezsdítőleg hat a legjobb

tudományos közlemények díjazás útján történő elismerése valamint a kutatásfejlesztés erkölcsi és anyagi támogatása.

Az Oktatási Bizottság előző évben végzett felmérése a szakmánk iránti érdeklődés csökkenését állapította meg. E trend megfordítását az orvostanhallgatók körében, a négy egyetemen kell elkezdeni. E tekintetben is jelentős feladat és felelősség hárul az egyetemeken oktató és kutató nephrologusokra (kurzusok, nephrologiai tárgyi diplomamunka, TDK, KDK).

Öröndöztünk, hogy egyre több a nephrologiai tárgyi diplomadolgozatok, valamint a TDK és KDK pályamunkák száma. Társaságunk Tudományos Bizottsága a hallgatók és ezen keresztül témavezetőik munkáját díjazással és a díjnyertes hallgatók Társaságunk nagygyűlésein való „megszólaltatásával” jutalmazza.

Társaságunk kongresszusi támogatással segíti azt, hogy a legjobb tudományos munkák szerzői nemzetközi kongresszuson is részt vehessenek. (Az idén hárman részesültek anyagi támogatásban.)

Tudományos Bizottságunk szervezésében több hazai multicentrikus tanulmány van folyamatban.

III.2. OKTATÁS

III.2.1. Graduális képzés

A Magyar Nephrologiai Társaság Oktatási Bizottsága (OB) az előző évben végzett felmérése megállapította, hogy a négy egyetemen az orvostanhallgatók nephrologiai oktatása és a számonkérés módja nem egységes. A felmérésből megállapítható volt, hogy a nephrologiát az egyetemeken különböző évfolyamokon, különböző elméleti és gyakorlati óraszámokban oktatják. A képzés minőségét javítandó új nephrologiai tankönyv(ek) akkor még nem állt(ak) rendelkezésre.

Az Oktatási Bizottság megállapítja, hogy próbálkozásai ellenére még nem sikerült az egyetemeken a nephrologiai oktatás egységesítése, de öröndöztünk, hogy az elmúlt évben megjelent három hazai nephrologiai könyv jelentősen segíti a tárgy oktatá-

sát és a hallgatók nephrologiai felkészülését. Társaságunk ezen könyvek írásába és szerkesztésébe fektetett jelentős munkát azzal ismerte el, hogy 2004-ben mindhárom szakkönyvnek odaítélte „Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye” díjat.

III.2.2. Posztgraduális képzés

Az OB fontosnak tekinti, hogy a nephrologiai szakvizsgára való felkészítést segítse, de emellett fontosnak tartja, hogy a képzés rendszere nyitott legyen a családorvosok és a társzakkollegisták felé is. E kettős cél vezette a szervezőket a 10 évvel ezelőtt elkezdett *Debreceni Nephrologiai Napok* évente történő megszervezésével. Az országos rendezvények vonatkozásában az OB javaslatára Társaságunk Nagygyűléseibe beépültek a továbbképző előadások és elindítottuk a *Korszerű Nephrologiai Ismeretek* c. tanfolyamot. Örömmel tapasztalható, hogy – a 11 éves angol nyelvű Budapesti Nephrologiai Iskola, a Gyermekek Nephrologiai szekció éves rendezvényei, a két-évente megrendezett Pécsi Diabetes Nephropathiás Napok és az idén először Pécsen megrendezett angol nyelvű *Nephroclinicopathologiai* továbbképzés országos/nemzetközi rendezvényei mellett – az egyetemek, bizonyos gyógyszercégek és a dialízis szolgáltató hálózatok vezetői erőfeszítéseket tesznek az egyes régiókhoz tartozó családorvosok, nephrologusok és a nephrologiai szakápolók képzésének javítására.

III.3. GYÓGYÍTÁS

A szakvizsgára való felkészülést és a korszerű gyógyítást az említetteken túl (tanfolyamok, tankönyvek) a Klinikai Nephrologiai Bizottság koordinálásában elkészített és készülő módszertani ajánlásainak megalkotása és megjelenítése is segíti. Az Oktatási Bizottság pedig a már említett díj alapításával és annak éves odaítélésével igyekszik a gyógyítást segítő továbbképző közlemények (monográfiák) íróinak munkáját elismerni.

IV. A TÁRSASÁG ELISMERÉSEI, DÍJAI

Társaságunk az Oktatási- és a Tudományos Bizottság pályázat útján elnyerhető díjai mellett (ld. bizottsági beszámolók) a *Korányi Sándor-díj* adományozásával tiszteleg a hazai nephrologia fejlődését segítő kiemelkedő életpályák előtt. A múlt évben *Prof. Dr. Túri Sándor*, az idén *Prof. Dr. Garabed Eknayan (USA)* és *Prof. Dr. Radó János* részesült eme jelentős elismerésben.

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

A Magyar Vesealapítvány a *Hársing-* és a *Taraba-díjak* átadásával honorálja a szakmában kimagasló teljesítményt nyújtó fiatalok klinikai és tudományos tevékenységét. 2004-ben a Hársing-díjat *Dr. Müller Veronika* (Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika), a Taraba-díjat pedig *Dr. Tory Kálmán* (Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika) vehette át.

V. KÜLFÖLDI ÉS HAZAI KAPCSOLATOK

A hazai nephrologia nemzetközi megbecsülését jelenti, hogy az elmúlt évben – a benyújtott munkaanyagok nyomán – a Magyar Nephrológiai Társaság az „*International Society of Nephrology*” társult tagjává vált és élvezzi az ezzel járó előnyöket.

Külföldi kapcsolatainkat erősítette, hogy az elmúlt év során soha nem látott számban jártak hazánkban vendégelőadóként a legnagyobbak közé tartozó külföldi szaktekintélyek. A XX. Nagygyűlésünkön *Locatelli* és *Kretzler* professzorokon kívül az egyes főtémákhoz kapcsolódóan neves külföldi előadók, *Palmer*, *Stenvinkel*, *Rossert*, *Mann*, és *Kaufman* professzorok színesítették a programot. Idei nagygyűlésünk is hasonlóan nagy nevű előadókcal büszkélkedhet. A *Budapesti Nephrológiai Iskola* és *Pécsi Nephroclinika*

pathológiai Kongresszus keretében is jeles külföldi szakemberek tartottak előadást. Nagy elismerés, hogy ezekhez a továbbképzésekhez a nevét adta pl. az *Európai Vese-társaság (ERA-EDTA)*, az *Európai Vese-patológiai Társaság (RPS)* és a *Nemzetközi Vese-társaság (ISN)*.

Gyümölcsöző kapcsolat alakult ki a Magyar Transzplantációs Társasággal is, amelynek jeleként az elmúlt évben két alkalommal közösen ülésezett a két Társaság vezetősége és ennek nyomán konszenzuson alapuló szakmai munkaanyagok vannak születőben.

VI. BIZOTTSÁGOK

VI.1. MUNKATERVEK

A szakmai bizottságok munkájukat a bizottságvezetők által a 2003. szeptember 12-én Tihanyban megtartott vezetőségi ülésre benyújtott és elfogadott munkatervük szerint végezték.

VI. 2. AZ ELMÚLT ÉV MUNKÁJÁNAK ÉRTÉKELÉSE

A bizottságok az elmúlt évben végzett munkájukról írásban beszámoltak, amelyeket a vezetőség a 2004. október 14-i ülésén megtárgyalta és nyílt szavazással elfogadott. A beszámolókat rövidítve az alábbiakban ismertetjük.

VII. BIZOTTSÁGI BESZÁMOLÓK

TUDOMÁNYOS BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Balla József

Titkár: Dr. Varga Zsuzsa

Tagok: Prof. Dr. Iványi Béla

Dr. Kovács Tibor

Dr. Mucsi István

Dr. Páll Dénes

Dr. Rempert Ádám

Prof. Dr. Reusz György

Prof. Dr. Rosivall László

Dr. Szabó András

Dr. Tislér András

Dr. Wittmann István

1. A Bizottság által 2004-ben meghirdetett pályázatok nyertesei:

1.1. „Az Év Legkiemelkedőbb Nephrológiai Tudományos Közleménye (alapkutatás)” nyertese

Fekete A, Treszl A, Tóth-Heyn P, Vannay A, Tordai A, Tulassay T, Vásárhelyi B.: Association between heat shock protein 72 gene polymorphism and acute renal failure in premature neonates. *Pediatr Res.* 2003; 54:452-5.

1.2. „Az Év Legkiemelkedőbb Nephrológiai Tudományos Közleménye (klinikai kutatás)” nyertese

Zrinyi M, Juhász M, Balla J, Katona E, Ben T, Kakuk G, Páll D. Dietary self-efficacy: determinant of compliance behaviours and biochemical outcomes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1869-73

1.3. Kutatásfejlesztési Pályázat nyertesei

Prof. Dr. Iványi Béla: 500 ezer Ft.
Dr. Kárpáti István: 300 ezer Ft.

2. A tudományos diákköri munka támogatása céljából a Tudományos Bizottság indítványára a Magyar Nephrológiai Társaság létrehozta a „*Nephrológiai Tudományos Diákköri Díj*”-at, melyet Társaságunk a magyar egyetemek helyi Tudományos Diákköri Konferenciáján adott át.

3. A Magyar Nephrológiai Társaság nagygyűléseinek tudományos programjai a szervező intézetek és a Tudományos Bizottság közös szakmai irányítása mellett születtek meg.

4. A Tudományos Bizottság hazai multicentrikus klinikai tanulmányokat szervezett a Ca-P- és vasanyagcsere kutatása céljából krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében.

OKTATÁSI BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Kárpáti István

Titkár: Dr. Árkossy Ottó

Tagok: Dr. Barna István

Dr. Csiky Botond

Dr. Jenei Zoltán
Prof. Dr. Kakuk György
Dr. Ladányi Erzsébet
Prof. Dr. Reusz György
Prof. Dr. Rosivall László
Prof. Dr. Sonkodi Sándor
Dr. Valikovics Ferenc

1. Az „Aneszteziológiai és intenzív terápia” szakképesítésnek a nephrologiai szakvizsgálathoz szükséges alapszakvizsgák közé sorolása

A javaslatot a MANET vezetősége, majd az EüM elfogadta és ennek ténye a Magyar Közlönyben megjelent.

„A szakorvos, fogszakorvos, szakgyógy-szerész és klinikai szakpszichológus szakképesítés megszerzéséről” szóló 66/1999. (XII.25.) EüM rendelet módosítása megtörtént és a 45/2003.

(VIII.6.) ESZCSM rendelet (Magyar Közlöny 93. szám. 2003. aug. 6.) tartalmazza azokat a változtatásokat is, amelyeket az Oktatási Bizottság előterjesztett.

Ennek eredményeképpen már az elmúlt évben is többen tettek sikeres nephrologiai szakvizsgát.

2. A nephrologiai szakvizsgára való felkészülés elősegítése.

Az ezt szolgáló anyagot már az előző vezetőségi ciklusban elkészítettük és a Társaság honlapján megjelentettük (www.nephrologia.hu). A változásokat folyamatosan frissítjük.

Részei:

- 1. követelmények
- 2. jelenlegi jogszabályok
- 3. felkészülési vizsgatematika
- 4. akkreditált centrumok, decentrumok jegyzéke
- 5. ajánlott irodalom, tanfolyamok, tudományos rendezvények

3. „Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye” c. díj 2004-ben

Klinikai Nephrologia (Medicina könyvkiadó Rt. 2004.) Szerkesztő:
Dr. Kakuk György

Nephrologia. Elmélet és Klinikum, Dialysis és Transplantatio (Medintel Könyvkiadó 2003.) Szerkesztők:
Dr. Rosivall László és Dr. Kiss István

Vesebetegségek Gyermekkorban (Medition Kiadó Kft. 2003.) Szerkesztő:
Dr. Túri Sándor

4. A szakvizsgakérelmek, felkészülési tervek, akkreditációs kérelmek. Mindezt a feladatot az OB folyamatosan, rövid határidővel ellátta.

5. Nephrologiai továbbképző és szakvizsga előkészítő tanfolyamok

5.1. Korszerű Nephrologiai Ismeretek c. tanfolyam elindítása

2003-ban szakvizsgaelőkészítő előadás sorozatot indítottunk el.

Finanszírozás: MANET (meghívók, postázás) cég: étkezés

Helye: Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Szervező: MANET: Dr. Kárpáti István és Dr. Ladányi Erzsébet

1. Modern nephrologiai diagnosztika I
Ideje: 2003. október 9.
Előadások száma: 6
Résztevők száma: 152 fő (119 orvos, 33 nővér)
2. Modern nephrologiai diagnosztika II
Ideje: 2004. március 4
Előadások száma: 8
Résztevők száma: fő (125 orvos, nővér)
3. Aktuális immunológiai kérdések a nephrologiában
Ideje: 2004. október 21
Előadások száma: 3 (1 külföldi)
Résztevők száma: fő 109 (orvos: 100, nővér: 9)

5.2. IX. Debreceni Nephrologiai Napok

Helye, ideje: Debrecen, 2004. május 26-29

Szervező intézmény: Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belklinika Nephrologiai Tanszék

Szervezők: Dr. Kárpáti István, Dr. Balla József, Dr. Mátyus János

Résztevők száma: közel 1000 fő

Előadások száma: 71 előadás 16 szekcióban

Akkreditáció (kreditpont): 35 pont
Szakmai verseny: 5 díjazott

1. (megosztott): Dr. Dóka Gyöngyi,
Dr. Koroknai László,
Dr. Szabó Melinda,
Dr. Széll Julianna Judit,
Dr. Bereczky Judit Eszter
- 2.

EGYÉB FONTOS, NEM AZ OKTATÁSI BIZOTTSÁG ÁLTAL SZERVEZETT ORSZÁGOS/NEMZETKÖZI TOVÁBBKÉPZÉSEK

1. Magyar Nephrologiai Társaság XX. Nagygyűlése

Helye, ideje: Siófok, 2003. nov. 6-8.
Szervező intézmény: Magyar Nephrologiai Társaság

Szervező: Prof. Dr. Túri Sándor, Dr. Kiss István, Prof. Dr. Reusz György
Résztevők száma: 473 (228 nővér)
Előadások száma: 87 előadás és 46 poszter

Akkreditáció (kreditpont): 20

2. Gyermeknephrologiai Szekció Tudományos Ülése

Helye, ideje: Velem, 2004. ápr. 16-17.
Szervezők: Dr. Oroszlán György,
Dr. Andits Miklós, Prof. Dr. Reusz György

Résztevők száma: 120

Előadók száma: 28

Akkreditáció: 10 kreditpont

3. Cardiovascularis rizikócsökkentés vesebeteggekben. Renalis hipertónia és kezelése

Helye, ideje: Parádsasvár, 2004. április 16-18.

Résztevők: Központi előadás sorozat az előadók felkészítésére

Szervező intézmény: EGIS Gyógyszergyár Rt. által kezdeményezett 3. előadás sorozat és kerekasztal-megbeszélés, amelynek nyomán elindultak a regionális továbbképzések
Felkészítő előadó és a szakmai anyag összeállítója: Dr. Kiss István

4. XI. Budapesti Nephrologiai Iskola

Helye, ideje: Budapest, 2004 augusztus 27- szeptember 1

Szervező intézmény: Magyar Vesealapítvány (ISN, ERA-EDTA, EKRA)
Szerkesztő: Prof. Dr. Rosivall László
Résztevők száma: 105

Előadók száma: 21 (magyar 6, külföldi 15)

Akkreditáció (kreditpont): 28 EU (Brüsszel) = 40 magyar

5. *Nephroclinicopathological Meeting*

Helye, ideje: Pécs, 2004. aug. 28.
 Szervező intézmény: PTE ÁOK II. sz. Belklinika és Nephrológiai Centrum az Európai Vesetársasággal (ERA-EDTA), az Európai Vesepathológiai Társasággal (RPS) és a Nemzetközi Vesetársasággal (ISN) közösen
 Szervező: Prof. Dr. Nagy Judit
 Résztevők száma: 85 fő
 Előadók száma: 9 fő
 Akkreditáció (kreditpont): 6 pont

6. *X. Roche Nephrologiai Szimpózium*

Helye, ideje: Tihany, 2004. szept. 24-26.
 Szervező intézmény: Roche (Magyarország) Kft és Magyar Nephrologus Társaság Tudományos Bizottsága
 Szervező: Dr. Faragó Gábor és Dr. Szentkúti András
 Résztevők száma: 105 fő
 Előadók száma: 11 előadás, 9 előadó

- Péterfy Kórház Budapest 2003. november 20
 Szakmai felelős: Dr. Karátson András, rendezvény felelős: Dr. Rikker Csaba orvosigazgató
 Résztevők száma: 40
- István Kórház Budapest 2003. november 26.
 Szakmai felelős: Dr. Vörös Péter PhD, rendezvényfelelős: Dr. Hering Andrea orvosigazgató
 Résztevők száma: 45

Idült vesebetegségek diagnosztikája és kezelése, Nephrologiai délután

Hódmezővásárhely 2004. április 16.
 Rendezvény felelős: Dr. Kassai Miklós orvosigazgató, szakmai felelős: Dr. Karátson András
 Résztevők száma 80,
 8 ponttal akkreditált

A nephrologia aktuális problémái 2004.

Témája:

- A vesebetegségek korai felismerésének lehetőségei
- A vesekárosodás progressziójának lassítása
- A vesepótló kezelés /CAPD, HD/ jellemzői, választásuk és a kezelés elkezdésének optimális időpontja
- A dializált betegek sürgős ellátást igénylő szövődményei

A továbbképzés helyei a fenti témában, kijelölt 5-5 előadóval, sikeres teszt írás esetén 8 kredit ponttal
 A rendezvény szponzora: Fresenius Medical Care, a továbbképzés írásos anyagát a résztvevők a meghívóval, vagy a rendezvényen kapják meg.

- Salgótarján 2004. szeptember 8.
 Szakmai felelős: dr. Karátson András az MTA doktora, rendezvény felelős: Dr. Pethő Ferenc orvosigazgató
 Résztevők száma: 70
- Pécs, 2004. szeptember 16.
 Szakmai felelős: Dr. Nagy Judit az MTA doktora, rendezvény felelős: Dr. Csiky Botond orvosigazgató
 Résztevők száma: 35
- Hatvan 2004. szeptember 21.
 Szakmai felelős: Dr. Karátson And-

rás, rendezvényfelelős: Dr. Mezei Ilona orvosigazgató
 Résztevők száma: 45

- Kiskunfélegyháza 2004. szept. 22.
 Szakmai felelős: Dr. Karátson András, rendezvényfelelős: Dr. Tichy Béla orvosigazgató
 Résztevők száma: 76
 - Szentes 2004. szeptember 30.
 Szakmai felelős: Dr. Karátson András, rendezvény felelős: Dr. Mihálcso Miklós orvosigazgató
 Résztevők száma: 55
 - Nagykanizsa, 2004. október 14.
 Szakmai felelős: Dr. Karátson András, rendezvényfelelős: Dr. Tóth Tibor orvosigazgató
 Résztevők száma: 70
 - Budapest Semmelweis Egyetem I. Belklinika, 2004. október 15.
 Szakmai felelős: Dr. Deák György PhD, rendezvényfelelős: Dr. Berta Klára orvosigazgató
 Résztevők száma: 25
 - Esztergom, 2004. október 20.
 Szakmai felelős: dr. Karátson András, rendezvény felelős: Dr. Major Lajos orvosigazgató
 Résztevők száma: 40
- Beütemezett továbbképzés:
- Szigetvár 2004 november 15.
 Szakmai felelős: Dr. Karátson András, rendezvény felelős: Dr. Molnár Márta orvosigazgató

REGIONÁLIS TOVÁBBKÉPZÉSEK

Nephrologiai, családorvos képzés

A nephrologia aktuális problémái 2003.

Témája:

- A vesebetegségek epidemiológiája
- A hipertensív nephropathia megelőzése és kezelése
- A diabeteses vese, a diabeteses nephropathia kezelése
- A vesepótló kezelés javallata, különös tekintettel a CAPD választására
- A családorvos szerepe a nephrologiai ellátásban
- A dialízis centrum megtekintése

A továbbképzés helyei a fenti témában, kijelölt 5-5 előadóval, sikeres teszt írás esetén 8 kredit ponttal
 A rendezvények szponzora: Fresenius Medical Care, a továbbképzés írásos anyagát a résztvevők a meghívóval, vagy a rendezvényen kapták meg.

- Szigetvár 2003. november 3.
 Szakmai felelős Dr. Karátson András az MTA doktora, rendezvényfelelős: Dr. Molnár Márta orvosigazgató
 Résztevők száma: 35

VI. Nephrologiai Szakasszisztens Továbbképző előadássorozat

Helye, ideje: Debrecen, Kenézy Gyula Kórház, 2004. március 07.
 Szervező intézmény: Kenézy Gyula Kórház I. Belgyógyászat, EuroCare Rt. 10. sz. Dialízisközpont
 Szervezők: Dr. Borbás Béla, Dr. Lőcsey Lajos
 Résztevők száma: 150
 Előadók száma: 8
 Akkreditáció (kreditpont): 8

KLINIKAI NEPHROLOGIAI BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Mátyus János
 Tagok: Dr. Árkossy Ottó
 Dr. Haris Ágnes
 Prof. Dr. Kakuk György

Dr. Kiss István
 Dr. Mucsi István
 Prof. Dr. Nagy Judit
 Prof. Dr. Sonkodi Sándor
 Dr. Szegedi János
 Prof. Dr. Túri Sándor
 Dr. Wittmann István

A Klinikai Nephrológia Bizottság 2004-ben az alábbiakat végezte:

1. Módszertani ajánlást dolgozott ki a szövődménymentes húgyúti fertőzések kezelésére
2. Módszertani ajánlást dolgozott ki a vesekőbetegség belgyógyászati kivizsgálására és kezelésére
3. Javaslatot adott a hyperphosphataemia és renalis anaemia kezelésére vonatkozó korábbi módszertani ajánlások módosítására
4. A bizottság vezetője részt vett a „Debreceni Nephrológiai Napok” és a „Korszerű Nephrológiai Ismeretek” c. továbbképző tanfolyamok szakmai anyagának összeállításában és lebonyolításában.

NEPHROPATHOLOGIAI BIZOTTSÁG

Elnök: Prof. Dr. Iványi Béla

A nephropathologusok az alábbi hazai és nemzetközi továbbképző rendezvényeken tartottak előadást:

1. Korszerű Nephrológiai Ismeretek. 2004. március 4., Budapest, Transzplantációs Klinika. A glomerularis betegségek kinikopatológiája. Iványi Béla Esetismertetések. Iványi Béla és Degrell Péter
2. A transzplantált vese patológiája. Iványi Béla: 25 éves a vese-transzplantáció Szegeden. Továbbképző szimpózium nephrologusok és transzplantációs sebészek számára. Szeged, 2004. márc. 26.
3. Pathogenesis and clinicopathologic features of glomerular diseases. Small vessel vasculitis and the kidney. Iványi Béla. 4th Postgraduate Training Course of the European Renal Association, Prague, Jan 17, 2004.

4. Pathology of kidney allograft dysfunction: an update. Iványi Béla. 10th Nephrology Summer Training School, Erbismühle, Germany, 8-11 July, 2004.
5. Pathomorphology of kidney diseases. Iványi Béla. Case presentations. Tóth Tibor. 11th Budapest Nephrology School, Budapest, Aug 24th - Sept 1st, 2004.
6. Nephrotic syndrome: differential diagnosis and case presentations. Iványi Béla. Case presentations. Tóth Tibor. Nephroclinicopathological meeting. CME Course. Pécs, 2004. Aug. 28,

Egyéb oktatási munkák:

1. A fibrilláris glomerulonephritis és az immunotactoid glomerulopathia klinikopatológiájáról, a diagnózis felállításának a kritériumairól magyarországi tapasztalatok alapján összefoglaló íródott a NDT-be. (Ivanyi B, Degrell P. Nephrology Dialysis Transplantation 2004; 19: 2163-2166.)
2. Iványi B: A vese és a húgyutak patológiája. Patológia. Szerk.: Kopper L, Schaff Zs. Medicina, Bp. 2004, 933-1010

DIALÍZIS BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Kulcsár Imre
 Titkár: Dr. Szegedi János
 Tagok: Dr. Kiss Éva
 Dr. Kiss István
 Dr. Ladányi Erzsébet
 Dr. Sallay Péter
 Dr. Szöllősy Gyula

1. A hemodialízis regiszter kialakítása, illetve megváltoztatása továbbra is késik.
2. A dialízis osztályok rendszeres évi adatszolgáltató kérdőívét a Dialízis Bizottság korábban átdolgozta. 2003-ban ez a kérdőív került kiküldésre az Informatikai Bizottság által a dialízis osztályokra és a kérdőív eredményeit az Informatikai Bizottság összegezte. 2004 elején tévedésből az Informatikai Bizottság a régi adatlapot küldte ki valamennyi centrumba, ezért a Bizott-

ság vezetője kérte ennek revízióját, ill. postázta a vezetőség által korábban már elfogadott új adatlapokat. Amennyiben az adatlapok teljességgel a Bizottság rendelkezésére állnak, a Bizottság vezetője elküldi azokat egy összesített táblázatban a Társaság vezetőségi tagjainak. Vezetőségi jóváhagyás után a bizottságvezető elküldi a táblázatot minden adatszolgáltatónak. A 2003. évi összesített adatokat a Bizottság a Társaság XXI. Nagygyűlésén mutatta be. A Bizottság tagjai közül többen is (Dr. Kiss Éva, Dr. Ladányi Erzsébet, Dr. Szegedi János, Dr. Kulcsár Imre) részt vettek a Peritoneális Dialízis Albizottság PD centrumok akkreditációs pályázatainak értékelésében.

PERITONEÁLIS DIALÍZIS ALBIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Szöllősy Gyula
 Titkár: Dr. Csizmadia Zoltán
 Tagok: Dr. Ferenczi Sándor
 Dr. Haszon Ibolya
 Prof. Dr. Karátson András
 Dr. Ladányi Erzsébet
 Dr. Mátyus János
 Dr. Mohai László
 Dr. Ondrik Zoltán
 Dr. Szalay László

1. A MANET PD Albizottságának munkatervét a 2003-2006-os időszakra készít, a bizottság 2004-ben is az ebben megfogalmazott célkitűzéseknek megfelelően végezte munkáját.

A MANET, ill. a PD Albizottság kezdeményezésével és irányításával, a hazai nephrologusok együttműködésével sikerült megvalósítanunk egy három éves szakmai programot, amelynek részeként folyamatosan számos szakmai fórumon és továbbképző programon ismertettük a peritoneális dialízis kezelést. Kidolgoztuk a PD kezelés személyi és tárgyi minimum feltételrendszerét. A hazai nephrologusok, illetve a szakma felkészült arra, hogy reális célkitűzés legyen, hogy a hasi dialízissel kezelt betegek aránya elérje az európai átlagot (14 %). A PD Albizottság képviselőjében dr. Ladá-

nyi Erzsébet Főorvosnő a IX. Debreceni Nephrologiai Napok szakmai programjában ismertette a hazai helyzet legfrissebb adatait („A peritoneális dialízis Magyarországon” – IX. Debreceni Nephrologiai Napok).

A MANET PD Albizottságában folyamatos a Magyarországon CAPD-vel kezelt betegek regisztrációja; a klinikai adatok gyűjtése, értékelése és a PD-vel kezelt betegek történetének, valamint az esetek kimenetelének követése.

2. A PD Albizottság korábban kidolgozta a kezelőhelyek akkreditációjának kritériumrendszerét, majd idén pályázatot hirdetett a magyarországi többszintű PD ellátási rendszerben működő kezelőhelyek akkreditációjára. A felhívásra 42 érvényes pályázat érkezett.

A pályázaton elnyerhető címek:

- CAPD oktató-továbbképző központ
- Krónikus PD centrum
- CAPD ambulancia.

A pályázatokat kijelölt bizottság (dr. Ferenczi Sándor, dr. Ladányi Erzsébet, dr. Szöllősy Gyula) bírálta el, és javaslatát a MANET vezetősége (prof. dr. Túri Sándor elnök, dr. Kárpáti István főtitkár, dr. Kulcsár Imre, a Dialízis Bizottság elnöke, dr. Szegedi János, az Informatikai Bizottság elnöke) elé terjesztette. Az elbírálás során 13 kezelőhely „CAPD oktató-továbbképző központ”, 11 kezelőhely „Krónikus PD centrum”, 18 kezelőhely pedig „CAPD ambulancia” besorolást nyert.

Összefoglalva: A MANET vezetősége felvállalta a pályázatok elbírálását a megadott feltételek szerint. Az egyes kezelőhelyek feltételeinek később bekövetkező változása esetén az adott pályázó akkreditációja módosulhat. A MANET őszi nagygyűlésén bejelentettük, hogy három év múlva újabb akkreditációs pályázatot hirdetünk.

TRANSZPLANTÁCIÓS BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Rempert Ádám
Tagok: Dr. Asztalos László
Prof. Dr. Járny Jenő
Dr. Kalmár Nagy Károly

Dr. Kulcsár Imre
Dr. Rajczy Katalin
Prof. Dr. Reusz György
Dr. Szabó József
Dr. Szenohradzky Pál
Feszt Tímea Diána

1. Ebben az évben a Bizottság fő szakmai feladata a 61/2003. számú ESZCSM rendeletben megjelölt, a vesetranszplantációs várólista bizottságok működéséhez szükséges szakmai szabályok és ügyrend kialakítása volt. A Bizottság ennek érdekében együttes ülést tartott a Regionális Várólista Bizottságokkal, és ennek alapján terjesztette elő a MANET és az MTT vezetősége számára „A vesetranszplantáció javallata a vesetranszplantációra való alkalmasság, a beavatkozás ellenjavallatai, valamint a transzplantációs várólistára felkerülés/levétel szabályozása” szakmai szabály tervezetét. Jelenleg a tervezet mindkét vezetőség végleges jóváhagyására vár. A regionális várólista bizottságok ügyrendjének kidolgozása jelenleg is folyamatban van.
2. A Transzplantációs Bizottság elnöke a fenti rendelet alapján hivatalból képviselte a MANET vezetőséget a Nemzeti vese- és kombinált vese-hasnyálmirigy várólista Bizottság ülésein 2003. decembere óta négy alkalommal.
3. A Transzplantációs Bizottság, a SE ÁOK I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, valamint a Transzplantációs Alapítvány a Megújított Életekért közös szervezésében idén először Balatonaligán egy hetes ingyenes üdülést szervezett dializált, és szervátültetett gyermekek részére.
4. 2004. szeptember 18-án második alkalommal megrendezésre került a szervátültetett és szervre váró gyermekek napja egy visegrádi hájókirándulás keretében, amelynek média visszhangja a donorjelentések számát növelheti.
5. A Transzplantációs Bizottság támogatja a Transzplantációs Alapítvány által készített szervátültetésről szóló fotókiállítás, mely nagy sikerrel szerepelt az idei Művészetek Völgyében, illetve a Sziget Fesztiválon is.

INFORMATIKAI BIZOTTSÁG

Elnök: Prof. Dr. Járny Jenő
Technikai segítő:
Feszt Tímea

A Bizottságnak ebben az évben is az volt a feladata, hogy adatokat gyűjtsön a vesepótló kezelések adatairól kérdőív formájában. E kérdőív megalkotásában a Dialízis Bizottság vezetője sokat segített, mint arról a korábbi években is beszámolt az Informatikai Bizottság. Az eltérést az adatok gyűjtésében elsősorban az akut betegek fogalmának értelmezése volt.

Az Informatikai Bizottság vezetője szóvá tette, hogy 2004-ben néhány dialízis központból és transzplantációs központból nem kaptak adatokat. Így néhány centrum kivételével a többi adat feldolgozása megtörtént. Az adatok eddigi feldolgozásából megállapítható, hogy a korábbi évekhez képest sem tendenciában, sem másban drámai változást nem találtak.

FINANSZÍROZÁSI BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Szegedi János
Titkár: Dr. Kiss István
Tagok: Dr. Árkossy Ottó
Dr. Kárpáti István
Dr. Kulcsár Imre
Dr. Ladányi Erzsébet
Dr. Nagy Ervin
Prof. Dr. Túri Sándor

A Finanszírozási Bizottság legfontosabb tevékenységének összefoglalása a következő:

1. Nephrológiai járóbeteg-szakellátás OENO kódjainak folyamatos követése alapján a Finanszírozási Bizottság javaslatot tett a Belgyógyászati Szakmai Kollégium felé a szakmailag indokolt módosításokra.
2. A nephrológiai szakellátás kompetencia szintjeinek meghatározásában a Belgyógyászati Szakmai Kollégium Nephrológiai Bizottságával közösen a Finanszírozási Bizottság több alkalommal egyeztetett, az egyeztetések után került sor az intézmények besorolására, mely megjelent az Egészségügyi Közlönyben is.

3. A nephrologiai ellátás HBCS módosítására több javaslatot készítettünk, melyet megküldtünk a Belgyógyászati Szakmai Kollégiumnak, ill. az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztériumnak.
4. A primer tartós nagyvéna katéter finanszírozása érdekében az elmúlt években több beadványunk született. 2004. június 08-án az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztériumban a Kódkarbantartó Bizottság ülésén tettünk javaslatot a probléma végleges megoldása érdekében. A tárgyalásról a MANET elnökének részletes tájékoztatást küldtünk.
5. 2004. július 13.-án részt vettünk az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium, a Pénzügyminisztérium, az OEP és a szolgáltatók részvételével megszervezett megbeszélésen, ahol részletes értékelésre került a hazai vesepótló kezelések helyzete. A megbeszélésen javaslat született a 2004., ill. a 2005. évi kapacitásokra és finanszírozásra is. A megbeszélés folytatását 2004. augusztus 10.-re tervezték, de ez rajtunk kívül álló okokból nem jött létre.
6. Az erythropoietin terápia finanszírozásával kapcsolatban a Bizottság titkára Dr. Kiss István főorvos Úr több megbeszélést folytatott az OEP-vel. A megbeszélések eredményeként – átmeneti problémák után – sikerült biztosítani az erythropoietin terápiára szoruló betegek ellátását. Hasonló megbeszélésekre került sor a Ketosteril, Calcijex különkeretes finanszírozásával kapcsolatban is. A vastherápia finanszírozásában annak ellenére nem sikerült eredményeket elérni, hogy erre javaslat született. Ezen terápia támogatása jelenleg sem 100 %-os.
7. A nephrológiai járó-, fekvőbeteg-szakellátás szakmai kódjának módosításával kapcsolatban a MANET Vezetőségének döntése alapján a Belgyógyászati Szakmai Kollégium elnökén keresztül felvettük a kapcsolatot az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztériummal, ill. az OEP-vel. Javasoltuk, hogy a nephrológiai fekvő-

vőbeteg-szakellátás egységesen jelenjen meg a 37-es nephrológiai szakmai kódon (jelenleg részben a 29-es, részben a 37-es szakmai kódon vannak nyilvántartva a nephrologiai ellátó helyek).

ORSZÁGOS ERYTHROPOIETIN KOORDINÁLÓ KÖZPONT

Elnök: Dr. Kiss István

A 2004. évi magyarországi erythropoietin ellátás

A 2003. év decemberében lefolytatott tender tárgyalás alapján megnyugtatónak látszott a 2004. évi erythropoietin ellátás annak ellenére, hogy az éves keretet az OEP nem kívánta megemelni, de a tárgyalások során kedvező egyezségekre jutott a gyártókkal az ÁFA beszámítása és a jelentős mennyiségű rabat révén. Így az éves keretösszeg 3.15 M forintot tett ki a megvásárolt gyógyszer mennyiség vonatkozásában. Az ellátás és a szállítás az I. félévben zavartalan volt, 2004. júliusában derült ki, hogy a keretösszeg nem biztosított teljes mértékben. Az átmeneti zavart követően a legfelsőbb szintű tárgyalások révén a kérdés rendeződött. Továbbra is bizonytalan azonban 2005. évi tervezéskor figyelembe vehető keretösszeg bázisértéke. A vastherápia továbbra sem nyert megoldást. Az évről évre felmerülő kérdésre, azaz az erythropoietin önálló keretként való megtartására a korábbiakhoz hasonló álláspontot képviseltünk, elneztük a dialízis kezelésre meghirdetett kerettel történő összevonását. Az új számítógépes programunk fogadó részét az OEP nem készítette el, így a minőség-ellenőrzés finanszírozási oldala nem működött.

Az OEKK megállapítja, hogy 1996–2004. között a betegszám jelentősen, a havi adag alig érzékelhetően változott. Az OEKK által gyűjtött (a Dialízisközpontok részéről hiányosan megküldött) adatok azt mutatják, hogy az érvényben lévő Szakmai irányelvek alapján dolgozunk, de a meghirdetett célértékeket nem érjük el (a betegek alig 50 %-a érte el a 11 g/dl feletti célértéket, és a szükséges vastherápiás sem tudtuk minden esetben intravénásan biztosítani).

REHABILITÁCIÓS MUNKABIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Polner Kálmán
(egyetemi rehabilitációs szakmérnök)

Tagok: Prof. Dr. Stephen Vas
(geronto-nephrologia)
Dr. Pálffy István
(rehabilitációs szakfőorvos)
Dr. Fazakas László
(pszichonefrologia)
Dr. Mucsi István
(pszichonefrologia)
Dr. Szabó László
(gyermeknefrologia)
Dr. Vámos Zoltán
(betegüdültetés, rekreáció)
Dr. Zakarné Mezei
Erzsébet
(pedagógiai rehabilitáció)
Dr. Váry Annamária
(pszichologia, szociológia, mentálhigiéné)
Kiss Sándor
(munkarehabilitáció)

A Nephrocentrum Alapítványnál ez év elején bekövetkezett változások miatt a Bizottságot újra szerveztük és tevékenységi körét a Szent Margit Kórház Vesebetegellátásáért Alapítvány gondozása alá rendeltük. A korábbi tevékenységeinket (úgy mint a predializált betegek ambuláns rehabilitációs programjának kidolgozása, a betegek pszichoszociális helyzetének felmérése és javítása, a vesebetegek esélyegyenlőségének biztosítása, és a műveseállomások akadálymentesítése), a betegüdültetés és a betegoktatás hatékony kibővítésével és módszertanának gyakorlati kidolgozásával kívánjuk bővíteni.

ELLENŐRZÉSI BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Bartha Jenő

Tagok: Dr. Hering Andrea
Dr. Kovács Tibor
Dr. Ondrik Zoltán
Dr. Radó János

A Bizottság elnöke valamennyi vezetőségi ülésen megjelent és az alapszabály betartásán őrködött. A Bizottság jelentését az alábbiakban mellékeljük:

Társaságunk Alapszabálya rögzíti: az Ellenőrző Bizottság (EB) ellenőrzése a Társaság egész tevékenységére kiterjed, különös tekintettel a Társaság pénzügyi és vagyoni gazdálkodására, ügyviteli és szakmai tevékenységére. A fenti előírás alapján az EB elnöke a folyamatos információszerzés végett a Társaság vezetőségi üléseinek döntő többségén meghívottként résztvevő, akadályoztatása esetén, a vezetőségi ülésen az EB-ot Radó főorvos úr képviselte.

Az EB elnöke részére a Vezetőség egyes tagjai és tisztségviselői a szükséges információkat, adatokat megadták. A Vezetőség és az EB harmonikusan együtt tudott dolgozni.

A Társaság nyitó pénzkészlete 2003. január 1.-én 14.309.389 Ft, záróegyenlege 2003. december 31.-én 16.579.373 Ft volt, vagyis a társaság pénzkészlete a 2003. évben 2.269.984 Ft-tal, azaz 15,8 %-kal növekedett.

Ugyanezek a számok a 2004. év első 9 hónapjában a következőképpen alakultak. A 2004. január 1.-i 16.579.373 Ft nyitó pénzkészlettel szemben szeptember 30.-án 16.847.587 Ft záró pénzkészlet áll, amely 268.214 Ft, azaz 1,61%-os növekedést jelent, így a Társaság 2004. évi 2.513.265 Ft-os kiadását az év első 9 hónapjában a 2.781.479 Ft-os bevétel fedezte. Összefoglalóan megállapítható, hogy a MANET pénzügyi gazdálkodása az elmúlt 19 hónapban megbízhatóan stabil volt, és úgy növekedett a Társaság pénzkészlete, hogy közben alapvető feladatait (kutatási, utazási támogatások, működési költségek biztosítása stb.) is teljesítette.

Átnézve az Ellenőrző Bizottságnak az előző közgyűlésen ismertetett beszámolóját, az EB megállapítja, hogy az abban tett megállapításokat a Vezetőség megfontolta és a felrótt hiányosságokat megszüntette. Így többek között Kiss Éva pénztárosunk, vagyis nem pénzügyi szakember pénzügyi beszámolóját Szakál Pálné képesített okleveles könyvvizsgáló, bejegyzett adószakértő állította össze, amely garanciát ad a mindenkorai számszaki előírások társasági betartására. A pénztárosi beszámoló idén időben elkészült, és így a megelőző évtől eltérően lehetőség nyílt annak áttanulmányozására

A 2003. évi Nagygyűlés pénzügyi elszámolása megtörtént és az 1.921 e Ft pozitív egyenleggel zárult.

A beszámolási periódusban a Vezetőség a pénztáros által időben beterjesztett és a vezetőség által elfogadott évi költségvetési terv alapján végezte munkáját.

A kutatásfejlesztési pályázat keretében nyert kutatási támogatások beszámoló elkészültek.

Jelenlegi beszámolóm immáron a 10. beszámoló, amelyet a Közgyűlésekre beterjesztettem. A mindenkor EB rendszeresen szorgalmazta közgyűlési jelentéseiben, hogy a vezetőség munkájáról szóló főtitkári beszámoló a munkabizottságok jelentéseire támaszkodjék. A munkabizottsági beszámolók különösen fontosak, mivel a vezetőség elvi irányításával a társasági munka nagy része a munkabizottságokban folyik. A 10 év folyamán a Társaság főtitkárai mindinkább támaszkodtak a munkabizottsági jelentésekre, az utolsó 3 év főtitkári jelentései már egyértelműen a bizottsági beszámolóra épültek. Az idei főtitkári beszámoló tovább bővült, mert részletesen felöleli az azon Társasági tevékenységeket is, amelyeket nem bizottsági keretben végeztek. A főtitkári beszámoló készítésének e módszere remélhetőleg hagyománnyá válik, hiszen e dokumentum a Társaság évi munkájának leghívebb összefoglaló tükré kell, hogy legyen. A főtitkári beszámolót az EB elnöke a Közgyűlés előtti héten megkapta.

A Vezetőség munkájának igen nagy része a gyakorlati klinikum felé irányult, ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy az alapszabály szerint a társaságunk tudományos társaság, feltétlenül kívánatos a tudományos munka jellegének további erősítése, és meg kell találni a Társaság munkájában az elméleti és klinikai tudományoknak és a klinikumi gyakorlatnak a megfelelő arányát. Az erre való törekvés elsősorban a Tudományos és az Oktatási Bizottságok munkájában észlelhető (kutatásfejlesztési pályázat, az Év Legkiemelkedőbb Nephrológiai Közlemény Díj, Nephrológiai Tudományos Diákköri Díj, fiatal kutatók kongresszuson való részvételének támogatása, stb.) de a mindenkor Vezetőség

feladata ennek folyamatos realizáltatása és irányítása.

A vezetőségi ülések adminisztratív és írásbeli előkészítésébe főtitkár úr igen nagy munkát fektetett, amely jó részt elősegítette, hogy a Társaság elnöke a Vezetőség üléseit jó időkihasználással, célratorően vezethesse.

Végül éveken áthúzódó megoldatlan probléma, hogy a tagnyilvántartást még mindig nem sikerül naprakész formába hozni.

A pontos tagnyilvántartás azért is fontos, mert csak a nyilvántartott tag kapja meg társaságunk folyóiratát, amely a hírlevél megszűnte után az egyedüli fórum, ahonnan minden tag részletesen értesülhet a Társaság tudományos és társadalmi életének eseményeiről.

Az elmúlt évben néhány alkalommal szükségessé vált a Vezetőség tagjai véleményének kikérése vezetőségi ülések közötti időszakokban. Ez jelen beszámolási időszakban személyi kérdésekben való döntések esetében is szükségessé vált, tehát olyan esetben is, amikor az Alapszabály egyéreműen titkos szavazást ír elő. Ezért szükséges lenne az elektronikus úton való szavazás módszerének kidolgozása olyan esetekre is, amikor a titkosság megőrzése egyértelmű követelmény. Az EB javasolja a vezetőségnek az elektronikus úton való szavazás technikájának kidolgozását a titkosság biztosítása esetén is

Az EB a vezetőség elmúlt évi tevékenységét összességében pozitívan értékeli.

ETIKAI BIZOTTSÁG

Elnök: Dr. Akócsi Katalin
Tagok: Dr. Fazakas László
Dr. Mezei Ilona
Dr. Trinn Csilla
Dr. Wágner Gyula

A Bizottságnak 2004-ben etikai ügyben nem kellett állástfoglalnia

Debrecen, 2004. november 1.

Dr. Kárpáti István
Magyar Nephrológiai Társaság
főtitkára

Kongresszusi beszámolók

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):217–227.

Beszámoló a XIII. Nemzetközi Gyermeknephrologiai Kongresszusról

Adelaide, 2004. augusztus 29-szeptember 2.

A gyermeknephrologia képviselőit tömörítő nemzetközi szervezet az IPNA (International Pediatric Nephrology Association) 3 évenként rendezi kongresszusát. A köztes években a regionális szervezetek – Európában az ESPN (European Society of Pediatric Nephrology) tartják kongresszusukat. A világkongresszus nagy esemény a társaság életében, a regionális és nemzeti társaságok között nagy vetélkedés folyik a következő kongresszus rendezési jogáért. A két megelőző kongresszus színhelye London (1998) és Seattle (2001) volt. Az idén 13. alkalommal került sor erre a találkozóra, amelyet az ausztráliai Adelaide-ben szerveztek. A kongresszuson a nagy távolság miatt a szokásos 1200–1300 látogató helyett valamivel kevesebben, de így is mintegy nyolcszázan vettek részt. Öröm és egyben nagy megtiszteltetés a magyar (gyermek)nephrologus társadalom számára, hogy a 2007 kongresszus rendezési jogát a Magyar Gyermeknephrológiai Szekció nevében Budapest nyerte el.

A tudományos program négy teljes napot töltött ki. A kongresszushoz kapcsolódott – időben azt megelőzve – a fejlődéstani munkacsoport (Developmental Workshop), illetve a gyermek-hypertonia munkacsoport találkozója.

A budapesti kongresszus szempontjából fontos, hogy e szimpóziumok szervezőivel sikerült megállapodnunk, hogy kongresszusunk előtt nálunk is megtartják összejövetelüket. A fejlődéstani munkacsoport ülése Pécsen

lesz, *Sulyok professzor* úr társszervezésében.

A program meghívott előadásokból, szabad előadásokból, szimpóziumokból és poszter bemutatókból állt. Szókas szerint voltak továbbképző jellegű előadások (CME = continuous medical education), melyek az amerikai, illetve az európai orvostovábbképző rendszerben meghatározott számú kreditpontot nyújtanak. Bár utóbbi szekciókra mindig korán reggel, a fő program előtt került sor, látogatottságuk tekintélyes volt. Külön színfoltja volt e továbbképzéseknek, hogy interaktívak voltak. A betegbemutatók adott pontjain kikérték a hallgatóság véleményét, szavazógéppel lehetett a felkínált megoldások, lehetőségek között választani, majd az eredményeket közösen kiértékeltek.

Általában 4–5 párhuzamos szekcióban folyt a munka, ezért az egyszeri kongresszuslátogató sokszor került nehéz döntési helyzetbe, amikor több érdekes, de időben ütköző témakör között kellett választania. A megrendezendő kongresszus miatt (is) lényeges volt hogy a kongresszusról, az előadókról minél teljesebb képet kapjunk, ezért az egyes szekciókat felosztottuk egymás között.

A megnyitó előadás – immár hagyományosan – nem szűken vett szakmai kérdéssel foglalkozott, az őssejt kutatás etikáját mutatta be a jogász szemszögéből. A későbbiekben azután több előadást hallhattunk az őssejt kutatás eddigi eredményeiről és gyermeknephrológiai felhasználási lehetőségei-

ről. Igen érdekesek a metanephrogen telep transzplantációjával (a gyakorlatban ez a csepleszbe történik) kapcsolatos vizsgálatok. Mivel a további fejlődés során a metanephrogen telep vascularizációját a recipiens biztosítja, az endothellel kapcsolatos immunológiai problémák nem merülnek fel. Azonos fajon belül (egér-egér, vagy patkány-patkány) történő átültetés esetén nincs szükség (!) immun-suppressióra, xenotranszplantáció (egér-patkány) esetén pedig a „szokásos” immun-suppressio elegendő a ki-fejlődő, vizeletet termelő, a fajra jellemző GFR mintegy 10%-át biztosító vesék védelmére. A jelenlegi kutatások olyan citokin „koktél” kimunkálására irányulnak, melyek a kialakuló szerv tömegét növelnék, hogy a módszer alkalmassá váljon a veseműködés pótlására.

Egy másik kiemelkedő téma volt a genetikai kutatások bemutatása, ahol egyre újabb ismereteket szerezhettünk egyes betegségek, pl. nephrosis-szindróma genetikai hátteréről. E témában Corinne Antignac tartott referátumot. (Ő régi ismerősünk, 2 évvel ezelőtt vendége volt a Gyermeknephrológiai Szekció Pécsen megrendezett kongresszusának). A kérdés jelentőségét az adja, hogy a gyermekkori szteroidrezisztens nephrosisek (szöveten FSGS) egy részében olyan podocytafehérjék (pl. podocin, alfa-aktinin) mutációját mutatták ki, melyeknek néhány éven belül forradalmasítaniuk kell a betegek ellátását célzó szemléletünket. Az FSGS esetek egy

részét ugyanis egy jelenleg még azonosítatlan keringő fehérje okozza. E betegekben a transzplantáció után órák-napok alatt kialakul az alapbetegség recidívája, mely plazmaferézissel, intenzívebb immunsuppressióval kezelhető (valamennyire). Az podocyta-fehérje mutációt hordozó betegeknek viszont nem kell tartaniuk az alapbetegségük kiújulásától. Emellett nálunk a betegség kezdetekor alkalmazott immunsuppressív terápia (melyet a szteroidrezisztens nephrosisuk gyógyítására próbálunk adni) is felesleges. Célszerű lenne tehát a mutációk szűrését már a betegség kezdetén, de legkésőbb a transzplantációs listára kerüléskor elvégezni. Sajnos – a mutációk nagy száma miatt – ez ma szűrővizsgálat jelleggel még ebben a populációban sem jön szóba.

Igazi újdonságot jelentett *Susan Quaggin* kiváló előadása, aki a glomerulusfejlődés és a glomerularis betegségek genetikáját mutatta be. Kiderült, hogy a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) központi szerepet játszik, mind a normális, mind a kóros glomerularis változásokban. A kóros folyamatokban pl. a rapidan progrediáló glomerulonephritis esetén a folyamat hátterében egy a Hippel–Lindau-betegségben leírt fehérje, a Hippel–Lindau-protein (HPL) csökkent termelődése áll, amely a VEGF-n és kemokin receptorokon keresztül hatva okozza az elváltozásokat. Ez azért fontos, mert terápiás kísérletek is folynak a folyamat befolyásolására.

Egy másik igen kiváló előadást *Ellis Avner*től (ő egyben a Pediatric Nephrology című, a gyermeknephrologu-

sok bibliájának számító tankönyv egyik szerkesztője) hallottunk, aki a cysticus betegségekben már klinikai kipróbálás alatt lévő új gyógyszerekről számolt be. Ezek hátterében az a felismerés áll, hogy az epitheliális növekedési faktor (EGF) központi szerepet játszik a cysta képződésben. Ezt felismerve sikerült olyan EGF-receptor gátló anyagot kifejleszteni, amely gátolja a cystaképződést és a közeljövőben remélhetőleg mindenki számára elérhetővé válik.

Természetesen számos érdekes előadást hallottunk még. Így igen fontos volt a gyermekurologia területéről hallott előadások. Jó volt hallani, hogy azokat a beavatkozásokat (endoscopus műtétek), amelyekről mint új eljárásokról beszámoltak, hazánkban is végzik a gyermekurologusok.

Szó volt az uraemiás csontanyagcseréről, a növekedés, a transzplantáció kérdésköréről, legújabb eredményeiről, a húgyúti infekciók kezelésének és követésének örökös problémájáról, a nephrosis-szindrómáról és a hypertóniáról. Tanulságos volt az egyes szimpóziumok látogatottságát megfigyelni – ez egyben kongresszusunk rendezésekor fog fejtörést okozni. Az örökzöld témák (húgyúti fertőzések) sok nephrologust és gyermekgyógyászt vonzottak, egyes igazán értékes genetikai, illetve kórélettani kutatásokat bemutató szimpóziumon viszont sokszor csak a szűken vett munkatársak vettek részt.

Fontos, hogy a nagy távolság ellenére is Magyarország hívós előadásokkal és poszterekkel képviseltette magát. Meghívott előadóként *Tulassay* professzor a vesebeteg újszülöttek speciá-

lis táplálási problémáiról tartott nagyszerű előadást. *Turi* professzor az oxidatív stressz és a paraoxonáz összefüggéseiről beszélt komoly érdeklődést kiváltó előadásában. *Turi* professzor a paraoxonáz-státus és az oxidatív stressz hypertóniás serdülőkben játszott szerepéről, magunk az ischaemia/reperfúzió okozta akut veselégtelenség patomechanizmusáról, a Na/K-ATPáz aktivitás alakulásában észlelt nemi különbségekről beszéltünk.

A tudományos programot számos kulturális élmény gazdagította. Így megismerkedhettünk az Aboriginál kultúrával és lehetőség volt a régi ismerősökkel történő találkozásra, valamint új kapcsolatok építésére is.

A kongresszus végén a képzetbeli stafétabotot a következő kongresszus szervezői *Tulassay és Reusz* professzorok vették át. Nagy sikert aratott, amikor meghívták a résztvevőket a XIV. IPNA Kongresszusra 2007-re Budapestre és bemutatták Magyarországot. A külön erre az alkalomra készült film felvillantotta Magyarország természeti, építészeti és kulturális szépségeit, bemutatta a tudományos élet nagyjait, mindezt pergő ritmusú zenével és igen látványosan koreografált táncok segítségével. A sikert mutatja az is, hogy a Gálavacsorán közkívánatra – ismét le kellett játszani filmünket. Így azzal búcsúzhattunk Adelaide-től, hogy: Viszontlátásra Budapesten 2007-ben!

Dr. Reusz György

Dr. Szabó Attila

Semmelweis Egyetem

I. sz. Gyermekklinika

Beszámoló a Magyar Elhízástudományi Társaság V. kongresszusáról

Budapest, 2004. szeptember 10-11.

A rendkívül fiatal, mindössze 13 éves múlttal rendelkező elhízástudomány, az obesitológia idén szeptember 10–11-én tartotta Budapesten a BM-palotában V. kongresszusát a Magyar Elhízástudományi Társaság szervezésében több mint 300 résztvevővel.

A kongresszuson előadások hangzottak el a táplálékfelvételt szabályozó élettani és kórélettani mechanizmusokról, beszámoltak frissen lezárt vizsgálatokról, egy új gyógyszeres lehetőségéről, a sebészeti beavatkozásokról, valamint természetesen az étrendről és a mozgásterápiáról.

Hazánkban több ezer iskolás gyermek tudományos igényű vizsgálatával erősítették meg azt a régi megfigyelést, hogy a testmagasság apai, a testsúly anyai ágon öröklődik. Szomorú, hogy a 7–18 éves fiúk 20,3%-a, a lányok 18,1%-a túlsúlyos, illetve elhízott. Megfigyelték, hogy minél alacsonyabb a szülők iskolai végzettsége, annál nagyobb arányban túlsúlyosak a gyermekeik. Érdekes, hogy az anya iskolai végzettsége jelentősebb hatású, mint az apáé.

Napjainkban az elhízás gyógyszeres kezelése nem megoldott, ezért egy új támadáspontú szer mindig nagy reményt jelent a táplálkozástudományban (is). Egy kipróbálási szakaszban levő új gyógyszer a szervezetben működő endocannabinoid rendszerre hat, amely rendszer a táplálékfelvétel-

ben, valamint a lipidek és a szénhidrátok anyagcseréjében is fontos szerepet tölt be. Az új készítmény (rimonabant) központi idegrendszeri és közvetlen zsírszöveti hatásával ígéretes eredménnyel kecsgette a túlsúlyos betegek kezelésében. 6600 túlsúlyos beteg egyéves kezelése során a testsúly csökkenése mellett, a haskőrfogat, és a vérszír szintje is csökkent, javult az inzulin érzékenység. Egy másik vizsgálatban 6500 dohányzó betegek 10 hétig kezelték az új szerrel, és a placebohoz (hatóanyagot nem tartalmazó anyag) képest megduplázódott a leszokás esélye, úgy hogy eközben a testsúly nem változott.

A nagyfokú elhízás esetén alkalmazott sebészeti eljárásokról – a gyomorban elhelyezett ballon-, illetve a gyomorgyűrű – megállapítható, hogy bizonyos esetekben kényszerűen alkalmazott eljárások, melyek végső esélyt jelenthetnek egyes betegek számára.

Tudjuk, hogy a legnagyobb a jelentősége az elhízástudományban a megelőzésnek, illetve az egészséges táplálkozásnak és a mozgásterápia alkalmazásának.

A kongresszuson elhangzottak megerősítették, hogy milyen nagy szerepe van a táplálkozásban a hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak közül az omega zsírsavaknak. Kiemelt jelentőségű ezen belül is az omega6- és az omega3-zsírsavak aránya, mely optimális esetben 4:1. Az omega3-zsír-

savak alkalmazásával bizonyítottan csökken az anyagcsere-, a mozgásszer-
vi, a daganatos és az immunbetegségek száma. A konferencia ajánlásban fogalmazta meg a nagyobb omega3-felvétel szükségességét. A naponta elfogyasztott 3 tojás már elégséges volna az arány javulásához.

Az egyes táplálékkiegészítők közül kiemelhető a karnitin zsírégető, a króm étvágycsökkentő, zsírégető, kalciumvesztést mérséklő, és a kreatin izomerőt növelő, munkavégzést javító hatása.

A kongresszuson a legnagyobb sikert a komplex mozgásterápia (testsúlycsökkentő és testsúlytartó) és az egyéni étrend sikeres kombinációját tartalmazó előadás érte el. A víz alatti torna a 120–180 kg-os betegek esetén az energia leadásnak az egyetlen lehetséges módját biztosítja.

A Magyar Elhízástudományi Társaság nemzetközi elismertségét bizonyítja, hogy a XV. Európai Elhízástudományi Társaság Kongresszusának rendezési jogát elnyerte, így 2007 áprilisában majd Budapesten láthatjuk, hallhatjuk a szakma legkiválóbb tudósait.

Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem

I. sz. Belklinika, egyetemi docens
A MET kongresszus tudományos bizottságának elnöke

Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság XXI. Nagygyűléséről

Eger, Hotel Eger Park, 2004. november 4-6.

A szakemberek és a betegek számára is minden évben jelentős esemény a Magyar Nephrologiai Társaság Nagygyűlése, melynek az idén november 4-6. között a különösen kedves, történelmi hangulatú város, Eger adott otthont.

Nagygyűlésünk kiemelt témái közé tartozott többek között a diabeteses nephropathia, a renalis és essentialis hypertonia, a metabolicus szindróma, a csontanyagcsere-zavar és az intervenciós radiológia a nephrologiában.

Kiemelten foglalkozott a kongresszus az élődonoros vesetranszplantáció problémakörével. Napirendre került néhány határterületi kérdés, mint például a heveny veseelégtelenség vagy a multiplex renoprotekció stratégiája az idült veseelégtelenségben.

Nagygyűlésünk színvonalát emelte, hogy több külföldi ismert nephrologus megtisztelt bennünket jelenlétével és előadást is tartott.

Külön nővéri szekcióban több előadás foglalkozott az infekciókontroll, a betegcompliance és a vesebetegek életminőségének jelentőségével. A nővérek és szociális munkatársak színvonalas előadásai alapján meggyőződhattunk arról, hogy a szakmában dolgozó orvosok mindennapi munkáját jól képzett, a szakmájával szemben igényes szakszemélyzet segíti.

Köszönetemet fejezem ki a Nagygyűlés résztvevőinek, hogy megtisztelték jelenlétükkel és aktív részvételükkel kongresszusunkat.

Köszönöm a Tudományos Bizottság és a Szervező Bizottság tagjainak, az Eger Hotel Park személyzetének, valamint Miklósi Ferenc ügyvezető igazgató úrnak és a Convention Budapest Kft. dolgozóinak azt, hogy mindenben példaértékű segítséget nyújtottak a nagygyűlés sikeres megszervezéséhez és lebonyolításához. Így lehetőségünk nyílt a kongresszus tudományos programját optimális körülmények között, a szociális programokat pedig kellemes, baráti hangulatban élvezni.

Dr. Ladányi Erzsébet
a Nagygyűlés elnöke

Társaságunk idei – huszonegyedik – Nagygyűlését november 4–6. között, Egerben tartotta. A kongresszus szervezésének megtisztelő feladatát *Ladányi Erzsébet* főorvos asszony nyerte el, aki a tőle megszokott dinamizmussal kezdett hozzá a szervezéshez. Első lépésként új helyszínt keresett és talált. Olyat, amelyik egyrészt be tudta fogadni az egyre népesebb nephrologus közösséget, másrészt olyan korszerű és mégis családias környezetet és hangulatot biztosított, melyben – legalábbis a résztvevők érzése szerint – már magától gördült a program. Aki azonban kicsit a kulisszák mögé is látott, érezkelhette, mennyi munka, szervezés, izgalom volt e hibátlan rendezés mögött.

A korábbi évek tapasztalatait a szervezők igyekeztek az idei kongresszus

megtervezésében kamatoztatni. A kései, immár hagyományos, novemberi időpontot – tavalyi évhez hasonlóan – az egyre dúsabb kongresszusi kínálat indokolta – a hazai és nemzetközi kongresszusi naptárakkal kellett egyeztetni. Idén – a tavalyi évhez hasonlóan – csak az utolsó napon voltak párhuzamos szekciók, így minden tudományos blokk számíthatott az összes érdeklődő figyelmére. A bőséges kínálat miatt a program elég feszített volt, ami nagy felelősséget rótt az üléselnökökre, hiszen alkalmanként néhány perces csúszás összeadódva az egész napi programot felboríthatta. Szerencsére néhány egyedi időtúllépés, „kilengés” fordult csak elő.

Néhány adat: A kongresszusra 462 fő regisztrált, közülük: 184 orvos, 157 nővér, 121 egyéb szakdolgozó. Külön

öröm a korábbi évek gyakorlatához hasonlóan magas nővéri és szakdolgozói arány, és az, hogy közülük sokan már kongresszus első napjától csatlakoztak hozzánk.

A tudományos programról:

A korábbi évek hagyományához híven idén is neves külföldi vendégek emelték a tudományos program színvonalát és gazdagították a szociális programot. Körünkben üdvözölhetjük *Garabed Eknoyant*, aki egyben az idei Korányi díj külföldi kitüntetettje volt, *Francesco Locatellit*, az EDTA elnökét, *Bernard Canaud-t* Franciaországból, *Markus Kettelert* Németországból és *Iain C. Macdougallt* az Egyesült Királyságból.

A kongresszus időbeosztása a hagyományokat követte.

Az ünnepélyes megnyitón a Társaságunk elnöke, *Túri Sándor* professzor mellett *Ladányi Erzsébet* a kongresszus elnöke, *Horuczi Csaba* (Eger alpolgármestere) *Kőszegi Gábor* (orvosigazgató, Egri Markhot Ferenc Megyei Kórház) és *Kárpáti István* főtitkár köszöntötte a hallgatóságot. Az ünnepélyes megnyitó után a Társaság díjainak átadásával, illetve az ünnepi előadásokkal indult a program.

A Társaság idén egy külföldi és egy hazai tudóst tüntetett ki **Korányi-díjjal**. A Magyar nephrologia támogatásában nemzetközi szinten kifejtett elévülhetetlen munkásságáért a Korányi-díj külföldi kitüntetettje *Garabed Eknayan* professzor lett. A nephrologia területén hazánkban és külföldön kifejtett fáradhatatlan, iskolateremtő munkájáért, a Korányi-díj magyar kitüntetettje *Radó János* professzor. A díj átadását követő emlékelőadások méltó emléket állítottak a nagy magyar tudósnak, egyben széleskörű nemzetközi és történelmi kitekintéssel gazdagították a hallgatóságot. Korányi-díjasaink életrajzát e beszámolót követően külön ismertetjük.

A Tudományos Bizottság pályázatának eredményeként az **Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díjat** az *alapkutatás területén Fekete Andrea és munkatársai* kapták. Munkájuk címe: Fekete A, Treszl A, Tóth-Heyn P, Vannay A, Tordai A, Tulassay T, Vásárhelyi B.: Association between heat shock protein 72 gene polymorphism and acute renal failure in premature neonates. *Pediatr Res.* 2003; 54:452-5. A *klinikai tárgyú díj* nyertesei *Zrinyi Miklós és munkatársai* lettek. Munkájuk címe Zrinyi M, Juhász M, Balla J, Katona E, Ben T, Kakuk G, Páll D. Dietary self-efficacy: determinant of compliance behaviours and biochemical outcomes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1869-1873

A **Kutatásfejlesztési pályázat** nyertesei: *Iványi Béla és Kárpáti István*.

A tudományos Bizottság javaslatára Az **Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye díjat** az a három, a továbbképzésben hiányt pótló munka kapta. E három igényesen, nagy gonddal összeállított

könyv nemcsak a nephrológiai szakvizsgára készülőknek jelent hatalmas segítséget, haszonnal forgathatják azokat az „öregebb” nephrologusok és a társszakmák képviselői is. A díjazott munkák: *Klinikai Nephrologia* (Medicina könyvkiadó Rt. 2004.), Szerkesztő: Kakuk György; *Nephrologia. Elmélet és Klinikum, Dialysis és Transplantatio* (Medintel Könyvkiadó 2003.), szerkesztők: Rosivall László és Kiss István; *Vesebetegségek gyermekkorban* (Meditation Kiadó Kft. 2003.), szerkesztő: Túri Sándor.

A Magyar Vese Alapítvány – a hagyománynak megfelelően – a Nagygyűlés keretében adta át a Taraba- és Hársing-díjakat. A **Taraba-díjat** ez évben *Tory Kálmán*, a **Hársing-díjat** pedig *Müller Veronika* kapta meg.

Rövid technikai szünetet követően megkezdődött a „hétköznapi munka”. A korábbi évek gyakorlatának megfelelően az egyes előadás összefoglalókat a kongresszus megnyitásakor már kézbe kaptuk, így azok a későbbiekben is hozzáférhetők, idézhetők. A szabad előadásokat tíz szekcióban hallhattuk, a poszttereket három, a nővérek munkájukat további három szekcióban mutatták be. A kongresszusra 103 tudományos előadás összefoglaló érkezett, melyek közül a Tudományos Bizottság döntése alapján 78 szabad előadás és 25 poszter formájában kerül bemutatásra. Az összefoglalókból 25 nővéri előadás volt. További 33 előadás hangzott el 9 különböző témájú szimpóziumon.

Mivel a tudományos program nyomtatott és elektronikus formában hozzáférhető, e helyütt a programnak csak egy nagyon rövid és szubjektív ismertetésére vállalkozhatom, hangsúlyozva azt, hogy a hazai tudományos műhelyek aktivitásának köszönhetően mind a klinikusok, mind az alapkutatással foglalkozók mind pedig a szakmai továbbképzésre vágyó társszakmák képviselői találhattak igényüknek megfelelő előadást, illetve szekciót.

A program rögtön egy örökzöld és mindig aktuális témával, autoimmun betegségek a nephrologia szemszögéből című szimpóziummal indult, melyet a tubulointerstitialis nephritis és tubularis vesebetegségek blokk követte. Válogatott témakörök a nephro-

logia aktualitásaiból, majd pedig az esti kardioprotektív dialízis szimpóziumokon számos új ismeret hangzott el az akut és krónikus veseelégtelenség kezeléséről, a renalis hypertoniáról. Új téma volt az intervenció radiológiai blokk, briliáns előadásokkal és nagyon szép képekkel. A következő nap témái mind-mind külön diszkussziót érdemelnének: a CAPD jövője, hypertonia, csontanyagcsere, IgA-nephropathia, a transzplantáció, valamint a diabeteses nephropathia. A transzplantációval kapcsolatban – részben a donorhiány, részben a kiváló eredmények miatt az élődonoros transzplantáció külföldön egyre inkább tért hódít. A sikerekhez a testre szabott immunosuppressio is jelentősen hozzájárul.

Igen érdekes szimpóziumot hallhatunk a renalis anaemia kezelésének új perspektíváiról: a CERA-nak (continuous erythropoietin receptor activator) nevezett új hatóanyag úgy tűnik forradalmasíthatja az erythropoieticus kezelést, amennyiben akár havonta egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Az utolsó, szombati napra is tartalékkoltak puskaport a rendezők, ekkor került sor az alapkutatásokkal foglalkozó szekcióra, és ekkor hangzottak el a nővérelőadások – a gazdag kínálatra való tekintettel sajnos párhuzamos szekcióban.

A nővérszekcióban egyebek mellett a vesebetegek compliance-ének kiemelt fontosságú problémaköréről valamint a vesebetegek életminőségének javításával kapcsolatos előadások hangzottak el.

A szoros tudományos program mellett a Társaságnak saját ügyeivel is foglalkoznia kell. Ennek kereteit minden évben a Közgyűlés adja meg. Bár az idei közgyűlésnek nem volt külön „tétje”, a vezetőség nagy hangsúlyt fektetett arra, hogy a tagság tájékoztatása minél szélesebb körű legyen. A közgyűlésen elhangzott főtitkári expozé és *Rosivall* professzor ismertetőjét a Magyar Vese Alapítvány tavalyi tevékenységéről e beszámolót követően adjuk közre.

A Közgyűlés ünnepélyes eseménye volt az az egyhangú döntés, mellyel a tagság *Nagy Judit* professzor asszonyt, Társaságunkat két cikluson át vezető

elnökünket tiszteletbeli elnökké választotta.

Az első nap nyitófogadással, a második munkanap a bankettel zárult. A nyitófogadást „nyitányaként” gyönyörű hangversenyt hallhattunk a Bazilikában, ezt követően pedig történelmi-festői környezetben szentelhetjük magunkat a kulináris élményeknek. A banketton ismét megtapasztalhattuk a szálloda felkészültségét, emellett vidám műsor majd talpalávaló biztosította hogy a Társaság nagy, közös élményanyaga tovább gazdagodjon. Megtapasztalhattuk, hogy az elmélet és a gyakorlat között a mezsgye milyen szűk: a cardiovascularis rizikófaktorok csökkentésére a gyakorlatban a kiváló vörösborok, majd pedig hajnalig tartó sport, testmozgás biztosította az egészséges életmódra nevelést.

E beszámoló zárásaként szeretnénk megköszönni mindazoknak a munkáját, akik a kongresszus szervezésében és kivitelezésében segítséget nyújtottak. Külön köszönet jár a kongresszusszervezőnek *Miklósi Ferenc*nek és felkészült csapatának, akik mindig rendelkezésre álltak.

Végül álljon itt néhány, a kongresszust felidéző néhány kép.

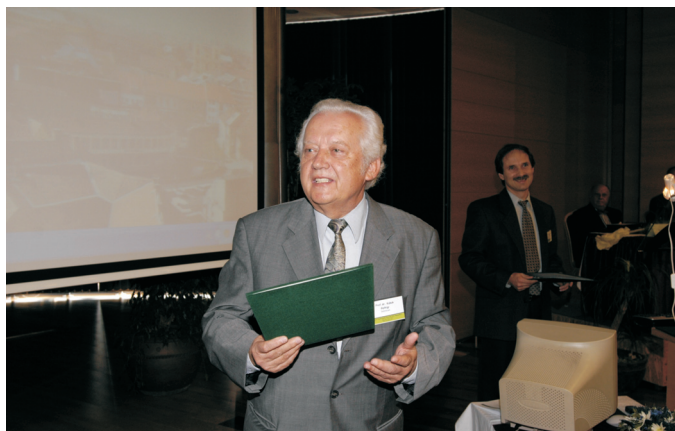
dr. Reusz György

Magyar Hypertonia Társaság titkára



**Az év Legjobb Továbbképző Közleménye díjat elnyert
könyvek szerkesztői:**

A Magyar Veseal



Életképek

a Magyar Nephrologiai Társaság XXI. Nagygyűléséről:



200

Készült a Ma

Ké

A Magyar
nek megfelel
sen mintegy

- a tudomár

NEPHROLOGIAI KÉPZÉS ÉS TOVÁBBKÉPZÉS

Az Alapítvány támogatta a Semmelweis Egyetemen a „Nephrologia” című kötelezően választható tantárgy két féléves (30x2 óra) kurzusát. Az oktatáson orvostanhallgatók, PhD hallgatók vettek részt (22 fő). E kurzust az Alapítvány felajánlotta a gyógyszergyáraknak továbbképzésre, azzal, hogy orvoslátogatóikat erre szabadon elküldhetik.

Az Alapítvány 2004-ban rendezte meg a XI. Budapesti Nemzetközi Nephrologiai Iskoláját, az egyhetes, angol nyelvű továbbképzőjét (augusztus 27–szept. 1.), melyhez nevét adta az ISN, az EDTA/ERA, EKRA és a Semmelweis Egyetem. Az Alapítvány az Iskola elismerésére a nemzetközi előadó gárda támogatásával és szerzőségével nephrologiai könyv kiadását határozta el, mely várhatóan 2005 augusztusában megjelenik.

Az eseményre számos világnagyság érkezett. Köztük *Thomas Andreoli*, az ISN korábbi elnöke, *Eberhard Ritz* a Berlini Kongresszus elnöke, *Rosanna Coppo* ERA-EDTA oktatási bizottság tagja, *Andrzej Wiecek* az ERA-EDTA és Heini Mürer az EKRA képviselőjében.

További előadók voltak: *Csaba Farsang* (Hungary), *Michael Fischeder* (Austria), *Miklós Geiszt* (Hungary), *Michael S. Goligorsky* (USA), *Simin Goral* (USA), *J. Harold Helderman* (USA), *Béla Iványi* (Hungary), *Friedrich Luft* (Germany), *István Mucsi* (Hungary), *Gerhard A. Müller* (Germany), *Andrew J. Rees* (UK), *Pierre Ronco* (France), *László Rosivall* (Hungary), *Gerald Schulman* (USA), *Tibor Tóth* (Hungary), *Stephan Vas* (Hungary).

Az Alapítvány valamennyi előadó részvételét támogatta.

A hallgatóság 25 országból érkezett. Bár a legtöbben Közép-Kelet Európából jöttek, jelen voltak indonéziai, indiai, afrikai és kínai résztvevők is. Az Alapítvány segítségével a hallgatók 25%-ának minden költségét elengedtük és a résztvevők 67%-a kapott valamilyen mértékű támogatást, hogy ezzel is elősegítsük a fejlődő országok

nephrologiai képzését és utánpótlását. Az ISN hozzájárult az előadók útiköltségéhez, az EDTA pedig 15 fő részére részleges térítést biztosított.

A Magyar Vese-Alapítvány megszervezte és támogatta a XI. Iskola alkalmával megrendezett 2. Nemzetközi Bor-szimpóziumot, melyen az iskola résztvevőin kívül 100 hazai meghívott szakember is részt vett. *E. Ritz* professzor előadást tartott az alkohol kardiovaszkuláris hatásairól, *dr. Csizmadia András* a Bor Akadémia alelnöke pedig a magyar borokról. A rendezvényt támogatták: *Szöke Mátyás* (Mátraalja), *Gál Lajos* (Egerszólát), *Szepey István* (Tokaj), *Bock József* (Villány), *Gál Tibor* (Eger), *Vesztegombi Ferenc* (Szekszárd), *Szeremley Huba* (Badacsony), *Tiffán's Bt.*, Tokaji Kereskedőház (Tokaj). A szimpózium a szó szoros értelmében kirobbanó nemzetközi siker volt.

A XI. Iskola alkalmából *T. Andreoli* vacsora előadást tartott az orvostudomány és az orvosi egyetemek történetéről.

Az idei iskola szervezése is szervezőiroda igénybevétele nélkül történt. A jövő évi 12. iskola szervezése megkezdődött. Az ASN kongresszusán az elnök már terjesztette az Állami Nyomda segítségével nyomtatott szórólapokat, melyet Önök megtalálják a táskájukban.

Az Iskola helyszíne továbbra is a Transzplantációs Klinika és a partnerintézmény a Platanus Hotel.

Az idei iskola fő szponzorai a Magyar Vese-Alapítvány, az ISN, az ERA, a Semmelweis Egyetem, az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium, a Magyar Tudományos Akadémia, a Magyar Nephrologiai Társaság, az Avicenna College és az Állami Nyomda voltak. Ezenkívül támogatást kaptunk az EuroCare Kft.-től, az EGIS Rt.-től, a Genzyme-től (USA), a Hungaropharmától, a Johnson and Johnson Kft.-től, a Pfizer Kft.-től, a Richter Rt.-től.

Az Alapítvány idén is támogatta a Marosvásárhelyi orvosok, illetve orvostanhallgatók továbbképzését úgy, hogy szállást, ellátást, ösztöndíjat, valamint személyre szóló oktatást biztosított.

A Székelyudvarhelyi dialízis állomás hasonló segítséget kapott.

A Magyar Vese-Alapítvány örömmel üdvözölte a Szent Margit Kórház Vesebetegellátásért Alapítvány, illetve *Polner* doktor kezdeményezését, hogy a Magyar Vese-Alapítvány több mint 10 éve megkezdett kanadai nephrologiai programját kiszélesítse és az Egyetemeken kívül a Szent Margit Kórház Nephrologiai Osztályára kiterjessze. A Magyar Vese-Alapítvány hálás, hogy korábbi ösztöndíjasai közül *Haris Ágnes*, *Molnár Miklós*, *Mucsi István* doktorok, akik – összesen mintegy hat évet töltöttek MVA ösztöndíjasként Torontóban – vállalták, hogy segítik e program szervezését. *Dr. Joanne Bargman* a Torontói Egyetem továbbképző programjának vezetője, aki 2002-ben megkapta az Alapítvány Ezüst Plakett díját alapvető szerepet játszik e tanulmányutak (eddig 3x2 hónap) eredményességében. A MVA által adott 500 000 Ft-os ösztöndíj támogatáson kívül minden szakmai és szervezői segítséget megadott a program sikeres megvalósulásához.

A NEMZETKÖZI KAPCSOLATOK

A Brüsszeli Akkreditációs Központ 28 európai, illetve nemzetközi CME pont igazolására jogosította fel idén az iskolánkat. A pontok minden országban a helyi előírások szerint hivatalosan átszámíthatók. A kiállított igazolást az iskola részéről az elnök, az ISN részéről *E. Ritz*, az ERA/EKRA részéről pedig *A. Wiecek* írták alá.

Az Alapítvány továbbra is segíti a határon túli magyar nyelvű orvosi oktatást azzal, hogy magyar nyelvű orvosi folyóiratokat biztosít (13 féle) folyamatosan *dr. Brassai Zoltán* egyetemi tanár által vezetett belgyógyászati tanszék, illetve Marosvásárhelyi Orvosegyetem Hallgatói Önkormányzat könyvtára számára.

Az Alapítvány támogatta, illetve támogatja az elnök ISN COMGAN ülésen való megjelenését (Lisszabon: ISN-EDTA, St Louis: ASN).

Az elnök előadással és konzultációval segítette a Sapientia Magyar Egye-

tem működését a Magyar Professzorok Világtanácsával közösen.

A NEPHROLOGIAI KUTATÓ KÖZPONT FEJLESZTÉSE ÉS EREDMÉNYEI

Az Alapítvány az alapítói okiratnak megfelelően segíti a Semmelweis Egyetem Nemzetközi Nephrológiai Kutató és Képző Központjának, valamint az Egyetem és a Magyar Tudományos Akadémia Nephrológiai Kutató Csoportjának fejlődését. Az Alapítvány támogatja Szebeni János doktort (USA), nemzetközi hírű komplex kutató munkáját, aki Szent-Györgyi Albert ösztöndíjat kapott, melyet januárban kezd meg a Neph-

rologiai Kutató és Képző Központban.

A Központban a határon túli magyarok továbbképzésének segítésére létrehozott vendégszoba idén is jó szolgálatot tett.

A Nephrológiai PhD Programban eddig 24-en végeztek közülük 18-an a Nephrológiai Kutató és Képző Központban. Az Alapítvány segítségével a nephrologia továbbra is a Semmelweis Egyetem egyik legeredményesebb PhD programja.

Az Alapítvány tőkéjét az idén az alábbiak növelték:

1. Kamat
2. A Nemzetközi Nephrologiai Iskola esetleges haszna

3. Az állampolgári 1%-os hozzájárulás

4. Pályázat

5. Adomány

Végezetül hangsúlyozom, hogy Alapítványunk jótékonyági szervezet és Karinthy szerint „.....álom a jószág, de minden álomnál több a valóság”. A valóság pedig az, hogy sokat tettünk, de ez „nem elég, több kell, tenni, tenni kell”, „mást is hívni kell” a hazai nephrologiáért tovább is harcolnunk kell.

Budapest, 2004. november 2.

„A Magyar Vese-Alapítvány mindenkinek köszöni az 1%-os adófelajánlását és tisztelettel tájékoztatja jelenlegi, illetve jövőbeli támogatóit, hogy a kapott 241 962 Ft-ból pályázat alapján ösztöndíjat adott a hazai és környező országok fiatal szakembereinek a X. Budapesti Nemzetközi Nephrológiai Iskolán történő részvételük támogatására.

Budapest, 2004. december

Kuratórium

A Korányi-díj magyar kitüntetettje a nephrologia területén hazánkban és külföldön kifejtett fáradhatatlan, iskolateremtő munkájáért Radó János professzor. A külföldi kitüntetett Garabed Eknoyan professzor

Dr. Radó János szakmai életrajza

ÉLETÚT

Az orvosi egyetemet 1954-ben „summa cum laude” végezte, „Mononucleosis infectiosa” című pályamunkával egyetemi díjat nyert. Szakorvosi képesítést szerzett belgyógyászatból, endocrinológiából, és nephrologiából, a hypertonia minősített orvosa, diabetológus. Kiképzésben részesült izotópdiaosztika és terápiából Budapesten és Moszkvában, farmakokinetikából Svájcban. Az utrechti egyetem (Hollandia) nephrologia és hypertonia klinikáján „visiting scientist”-ként dolgozott 1976. és 1978. között. 1954-1980-ig, a János Kórházban működött, másodfőorvosságot ért el, majd 1997-ig osztályvezető főorvos az Uzsoki Kórházban. Itt veselaboratóriumot és hemodialízisrészleget alapított. Fokozatai: kandidátus, egyetemi habilitált, egyetemi magántanár, az MTA Doktora.

TUDOMÁNYOS MŰKÖDÉS

Kutatását a Magyar Egészségügyi Tanács 1957-1997-ig gyógyszerkutatási témakörben állami témaként támogatta. Kandidátusi értekezésének témája: „Vesehatású gyógyszerek (antidiureticumok és diureticumok) klinikai pharmacológiája”. Egyetemi habilitációs tézise: „Renalis tubularis acidosis és szövődménye a nephrogen diabetes insipidus”. Akadémiai doktor-i értekezése: „Gyógyszer és betegség interakció a szérumkálium-szint szabályozásában”. Fejezeteket írt a „Nephrologia”, „Klinikai Nephrologia” és „Betegségenciklopédia” c. kézikönyvekbe. Nyomtatásban megjelent közleményeinek száma 299. Ebből angol nyelvű 156. Hivatkozásainak száma 511. Cikkeinek összesített impact faktora: 184,529.

JELENTŐSEBB TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

A „furosemid (diureticus) renographia” felfedezése és leírása 1967-ben angol szaklapban. Ez a vizsgálóeljárás az egész világon polgárjogot nyert és magyar leíróját az angol szakirodalomban elismerik. A diureticumokra refractaer oedema leküzdésének módjaival fél évszázadon át foglalkozva legjelentősebb a thiazid és furosemid kombinációja, amiről először 1967-ben a Lancetben írt. E munkálkodás közben ismerte fel 1966-ban a spironolacton által okozott hyperkalaemiás bénulást, ami a manapság gyakran előforduló gyógyszer-hyperkalaemia korai esete volt. Ehhez kapcsolódott a függőleges testhelyzetben való szérumkáliumszint-emelkedés felfedezése, amit „upright hyperkalaemiának” nevezett el és az ún. „outpatient hyperkalaemia syndroma”. A világirodalomban először írt le carbamazepin által okozott vízmérgezést és diureticus hatást glibenclamidtól. A carbamazepin, chlorpropamid és DDAVP klinikai farmakológiájának tanulmányozásával a diabetes insipidus különleges eseteiben kidolgozott terápiás eredményeit nemzetközileg használják. Az immun-suppressio koncepciójához hozzájárult az általa 40 évvel ezelőtt leírt, szteroiddal kezeltékben fellépő herpes zoster járvány és zoster meningoencephalitis.

SAKMAI KÖZÉLETI TEVÉKENYSÉG

Külföldi társasági tagság: European Society of Hypertension, ERA-EDTA, The New York Academy of Sciences. 11 hazai orvosi tudományos társaság tagja. A Magyar Hypertonia Társaság vezetőségi tagja, a Magyar Endokrin Társaság volt vezetőségi tagja. A Magyar Nephrologiai Társaság Ellenőrző Bizottságának tagja. A „Hypertonia és Nephrologia” c. lap főszerkesztője.

KITÜNTETÉSEK

Semmelweis-díj (1972): „A diabetes insipidus kutatása és kezelése”; Markusovszky-díj (1989): a „Gyógyszerek által okozott elektrolitzavarok”; Batthyányi-Strattman-díj (1996) „Életmű”. Magyar Nephrologiai Társaság díjak: (1994) „Legjobb külföldi közlemény”, (1994) „Legjobb hazai közlemény” és (2003) „Legjobb továbbképző közlemény 2002”.

ÉVFORDULÓK

2004-ben az 50. évfordulója, hogy az első szakcikke az Orvosi Hetilapban megjelent, tehát félévszázados a tudományos működése (VI. éves orvostanhallgató korában jelent meg Budapest mindhárom belklinikájának és a Péterffy Kórház anyagából egy Mononucleosis infectiosa c. összefoglaló tanulmánya az Orvosi Hetilapban 1954-ben).

2004-ben az 5. éve, hogy főszerkesztője a Hypertonia és Nephrologia újságnak

2004. 27-én kapja meg az aranydiplomáját

2005. május 25-én lesz 75. éves

KIEMELENŐ

Iskolateremtő munkássága, kifinomult tudományos, klinikai és oktatói igényessége-képessége, kényes precizitása.

Prof. Garabed Eknoyan – Curriculum Vitae

Prof. Garry Eknoyan was educated as postgraduate medical student in Boston and in Dallas. After getting the certificate in nephrology he held different positions at the Renal Sections of different hospitals in Houston. Since 1974 he is the professor of medicine at Baylor College of Medicine, Houston. He had editorial positions at 11 nephrological journals (e.g. AJKD, Seminars in Dialysis and Clinical Nephrology). He was the member of 9 and chairman of 4 Institutional Committees. He is one of the leading persons of National Kidney Foundation, USA, 1996-1998 president elect, 1998-2000 president, 2000-past president. He is the founding Co-Chair, NKF-Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI), the founding Co-Chair, NKF-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Founding Co-Chair, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Between 1996-1998 he was the President of International Association for the History of Nephrology. He has also an exceptional scientific activity, he published 289 papers and book chapter in several high quality journals and books.

From all of his positions he always helped the members of the Hungarian Nephrological Society to participate and to give lectures or present posters at the NKF Meetings and at the Congresses of International Association for the History of Nephrology.

Kongresszusi meghívók

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (3-4):228-230.

REGIONÁLIS HYPERTONIA NAP ÉS CSALÁDORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS

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

„A hipertonia korszerű kezelése. Melyiket válasszam? Érvek és ellenérvek”

címmel. A rendezvény célja a legújabb hazai és nemzetközi ajánlásokon alapuló, átfogó keresztmetszeti kép nyújtása a hipertonia terápiájáról, a gyakorlati kérdéseket fókuszba állítva.

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

A rendezvény helye: *Debreceni Egyetem Központi Épület, Aula (II. emelet)*

A rendezvény ideje: *2005. január 22. (szombat) 9-16 óra*

A rendezvény szervezői:

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

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

Részvételi díj: nincs, de előzetes jelentkezés az ebéd miatt szükséges

<i>Akkreditációk:</i>	Családorvosi Továbbképzés:	20 pont
	MHT – Hypertonológus képzés:	1,5 pont
	Debreceni Egyetem – PhD képzés:	0,4 pont

Jelentkezés családorvos kollégáknak:

Prof. Dr. Ilyés István egyetemi tanár, DE OEC Családorvosi Tanszék, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 54.

Telefon: +52-314-388, Fax: +52-314-388, E-mail:

csotanszek@freemail.hu

Jelentkezés belgyógyász, kardiológus, rezidens és PhD hallgató kollégáknak:

Hrabovszky Andrea

DE OEC I. sz. Belklinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.

Telefon: +52-414-227, Fax: +52-414-951, E-mail: andrea@ibel.dote.hu

További információ:

Dr. Páll Dénes egyetemi adjunktus

Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belklinika,

Regionális Hypertonia Centrum

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

Tel.: 52/414-227, 30/9-657-913, E-mail: palld@freemail.hu

SZAKMAI PROGRAM

I. REFERÁTUMOK

Prof. dr. DeChâtel Rudolf egyetemi tanár, Budapest

A hipertonia és a vesebetegség

Prof. dr. Farsang Csaba egyetemi tanár, Budapest

A hipertonia és a stroke

Dr. Huberth János háziorvos, Tapolca

A hipertonia gondozás modern szemlélete a háziorvosi praxisban

II. MELYIKET VÁLASSZAM? - ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK

DIURETICUMOK

Pro: *Dr. Csiky Botond* egyetemi adjunktus, Pécs

Kontra: *Prof. dr. Paragh György* egyetemi tanár, Debrecen

BÉTA-RECEPTOR-BLOKKOLÓK

Pro: *Dr. Czuriga István* intézetvezető főorvos, Debrecen

Kontra: *Dr. Kurta Gyula* osztályvezető főorvos, Berettyóújfalu

KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK

Pro: *Dr. Kiss István* osztályvezető főorvos, Budapest

Kontra: *Dr. Polgár Péter* osztályvezető főorvos, Nyíregyháza

ANGIOTENZINKONVERTÁLÓ ENZIM GÁTLÓK

Pro: *Dr. Bama István* egyetemi docens, Budapest

Kontra: *Dr. Szegedi János* osztályvezető főorvos, Nyíregyháza

ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓK

Pro: *Dr. Páll Dénes* egyetemi adjunktus, Debrecen

Kontra: *Dr. Kancz Sándor* adjunktus, Budapest

ALFA-RECEPTOR-BLOKKOLÓK, IMIDAZOLINRECEPTOR-AGONISTÁK

Pro: *Dr. Alföldi Sándor* egyetemi docens, Budapest

Kontra: *Dr. Jenei Zoltán* egyetemi adjunktus, Debrecen

III. CSALÁDORVOSI TESZTVIZSGA

Felhívás

Tisztelt Kollégák!

A **Gyermeeknephrológiai Szekció** idei kongresszusát **2005. április 1-2-án Pécsen** tartja.

A kongresszus elnöke *Prof. Sulyok Endre*, titkára *Prof. Reusz György*.

Az eddigi gyakorlat szerint a programban az egyes munkacsoportok eredményeinek ismertetése mellett felkért, továbbképző előadások is szerepelnek majd, a közös este pedig lehetőséget ad a kötetlen eszmecsere, egymás kutatási eredményeinek elmélyültebb megismerésére.

Kongresszusi információk:

Az ülés helyszíne: Hotel Pátria Pécs, Rákóczi út.3.

Jelentkezés: Levélben: Dr. Reusz György
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika
1083. Budapest, Bókay u 53
e-mailben: kamenar@gyerl.sote.hu

A szállással kapcsolatos esetleges külön kéréseket Dr. Hartmann Ágnes (tel.: 72/ 518-500) intézi

Részvételi szándékról, valamint arról, hogy előadást kíván-e tartani, postafordultával, de legkésőbb február 18-ig visszajelzést kérünk, hogy a programot megtervezhessük.

Üdvözlettel

Reusz György
A Szekció titkára

Jelentkezési lap a Gyermeeknephrológiai Szekció tavaszi ülésére

Kérjük, a jelentkezési lapon jelezze részvételi szándékát, és adja meg pontosan elérhetőségét/értékesítési, illetve lehetőség szerint e-mail címét.

A jelentkezési lapot postafordultával kérjük vissza. A regisztrált jelentkezőknek március közepéig visszajelzést küldünk (e-mail cím!).

A jelentkezési lap leadásának végső határideje február 18.

Az előadás összefoglaló leadásának végső határideje 2005 március 7. (lemezén és/vagy e-mailen is!). Az összefoglalókat a Hypertonia és Nephrológia újságban – szokás szerint – megjelentetjük.

KÉRJÜK NYOMTATOTT BETŰKKEL, OLVASHATÓAN KITÖLTENI!!

NÉV:
MUNKAHELY:
LEVELEZÉSI CÍM:
TELEFON / FAX:
E-MAIL:

SZÁLLÁST KÉR:	2005. március 31-én	IGEN	NEM
	2005. április 1-én	IGEN	NEM

KÉTÁGYAS ELHELYEZÉS ESETÉN KIVEL KÉRI SZÁLLÁSÁT KÖZÖSEN

(kérjük a nevet megadni)

ELŐADÁST TART:	KATEGÓRIA:	KLINIKAI KUTATÁS	IGEN	NEM
		ALAPKUTATÁS	ESETISMERTETÉS	

(Az összefoglaló tanulmányokra az előadókat a vezetőség kéri fel)

ELŐADÁS CÍME:

X. Debreceni Nephrologiai Napok

2005. május 25-28.

www.dote.hu/nephrology

Országos továbbképző tanfolyam – első felhívás

Tervezett fő témák: Új tudományos eredmények a gyakorlatban, mellékpajzsmirigy működés szabályozásának új lehetőségei, genetikai eredetű vesebetegségek, myeloproliferatív betegségek és a vese, diabetes mellitus és diabeteses nephropathia, az erythropoietin-kezelés új eredményei, geriátriai nephrologia, környezeti ártalmak és a vese, a veseműködés hatékony védelme hypertoniában és diabetesben, anyagcsere betegségek és a vese, a hemodialízis és a peritoneális dialízis családorvosi és ápolási vonatkozásai, az immunosuppressziós kezelés csapdái és szövődményei, szervátültetés aktuális kérdései.

Ajánlott: belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, családorvos, rezidens kollégák és PhD képzésben részt vevők számára

Akkreditáció: Orvosoknak: 50 kreditpont
PhD hallgatóknak: 0,8 kreditpontra előterjesztve
Egészségügyi szakdolgozóknak: akkreditációra előterjesztve (előző évben: 40 kreditpont)

A konferencia és a kiállítás ideje, helye:
2004. május 25-28., 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

A regisztrációs díj befizetése az alábbiakra jogosít:

- szakmai programok (május 25–28.)
- szakmai verseny (május 28.)
- tanfolyamzáró teszt (május 28.)
- fogadás (május 25.)
- hangverseny (május 26.)
- grill-party (május 27.)
- A DNN helyszínének térképe (postázzuk)
- kongresszusi táska, névkitűző, ruhatár
- részvételről szóló igazolás
- kedvezményes szállás és étkezés

A szakmai programokon kívül számos szórakoztató és kulturális rendezvénnyel szeretnénk a jubileumi kongresszust emlékeztetéssé tenni.

Szeretettel várunk minden érdeklődő kollégát a legnagyobb hazai nephrologiai rendezvényen!

Jelentkezés: A végleges szakmai program megtekinthető (2005. március 1-től): www.dote.hu/nephrology vagy <http://internal.med.unideb.hu/nephrology>. Az innen letölthető regisztrációs lapot az alábbi címre kérjük postázni.

Cím: X. Debreceni Nephrologiai Napok
Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Amennyiben nyomtatott programfüzetet és regisztrációs lapot kér, azt szintén a fenti címen vagy e-mail-ben kérjük jelezni (karpati@internal.med.unideb.hu).

Információk az előadóknak és a kiállítóknak:

Dr. Kárpáti István és Pápai Zsuzsanna
Tel./Fax./üzenetrögzítő: (52) 413-653
E-mail: karpati@internal.med.unideb.hu

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat 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 zárójelbe 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 zárójelbe feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

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

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

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

A többi közlemény (alap kutatással, 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

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 8. évfolyamának (2004) kumulatív tartalma

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

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

PREVENCIÓS IRÁNYELVEK / GUIDELINES FOR PREVENTION

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

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

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

ELEKTROLITANULMÁNYOK / ELECTROLYTE STUDIES

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

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

Sikeres gyermek vesetranszplantáció alsó húgyúti fejlődési rendellenesség megoldását követően	49
<i>Successful renal transplantation after correction of lower urinary tract congenital abnormality</i>	
Szabó József, Verebély Tibor, Tóth András, Járay Jenő, Rempert Ádám	
Sallay Péter, Reusz György	

Thyreototoxicus periodikus paralysis	53
<i>Thyrotoxic periodic paralysis</i>	
Molnár Szabolcs, Dudás Mihály, Pocsay Gábor	

KONGRESSZUSI HÍREK, MEGHÍVÓK	56
PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK	60

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):65–122.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

Hypertonia és a fizikai aktivitás az Amerikai Sportorvosi Kollégium 2004-es állásfoglalása alapján	67
<i>Hypertension and physical activity based on the Position Paper of American College of Sports Medicine</i>	
Apor Péter	

MULTICENTRIKUS KLINIKAI VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC CLINICAL STUDIES

- A lisinopril és az amlodipin fix kombinációjának előnyei az antihypertensív terápiaiban. A *HY*pertoniában adott *AM*lodipin 5 mg és *LI*sinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és *Együtt* alkalmazott *Terápiaként* (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei. 72
Advantages of lisinopril amlodipin fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administered separately and in combination in hypertension
 Farsang Csaba a HAMLET Vizsgálók nevében

EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK / EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Debrecen 15–18 éves fiataljainak normális és kóros vérnyomásértékei, az eredmények összevetése a nemzetközi ajánlással – Debrecen Hypertension Study 79
Threshold blood pressure values of 15–18 year students in Debrecen, comparing our results with current guideline – Debrecen Hypertension Study
 Páll Dénes, Katona Éva, Zrínyi Miklós, Zatik János, Paragh György, Fülesdi Béla

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Az irbesartan költség-hatékonysági elemzése Magyarországon, nephropathiában és hypertoniában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegek kezelése során 87
Cost-effectiveness analysis of irbesartan in the treatment of Type 2 diabetic patients complicated with hypertension and nephropathy
 Andrew J. Palmer, Borsos Kinga, Lieven Annemans, Stéphan Roze, Mark Lamotte, Roger A. Rodby, William J. Valentine Collaborative Study Group, Blaskó György
- Rilmenidin hatása hypertoniások szívfrekvencia-variabilitására és spontán baroreflex-érzékenységére 96
Effect of rilmenidine on heart rate variability and on spontaneous baroreflex sensitivity in hypertensive patients
 Finta Ervin, Alföldi Sándor, László Ferenc, Nemcsik János, Kun Edit, Erőss Attila, Farsang Csaba, Kiss István
- Oxidatív stressz markerek és hemoxigenáz-1-indukció vizsgálata tartósan hemodializált serdülőkben 101
Oxidative stress markers and heme oxygenase-1 induction in adolescent patients with long-term hemodialysis
 Maróti Zoltán, Túri Sándor, Németh Ilona, Karg Eszter, Ugocsai Péter, Endreffy Emőke

EGYETEMI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI / PHD THESIS

- A veseelégtelenségben kialakuló cardiovascularis autonóm diszfunkció gyermekkori előfordulása és patomechanizmusa 108
Cardiovascular autonomic dysfunction in children with chronic renal failure
 Tory Kálmán

- KONGRESSZUSI HÍREK, BESZÁMOLÓK, MEGHÍVÓK 112**
PÁLYÁZATI HIRDETÉNYEK 119

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 8 (3-4):151–234.**ORVOSTÖRTÉNELEM / HISTORY OF MEDICINE**

- Megemlékezés az ötvenéves aldosteronról 126
50th anniversary of aldosterone
 Spät András

MÓDSZERTANI AJÁNLÁS / CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

- Útmutató a szövődménymentes húgyúti fertőzések vizsgálatára és kezelésére 129
 Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége
Guidelines for the examination and treatment of women with uncomplicated urinary tract infection
Endorsed by the Hungarian Society of Nephrology
 Mátyus János, Ladányi Ágnes, Lamboy Beáta, Szóllósy Gyula, Nagy Judit

Ajánlás a vesekőbetegség belgyógyászati kivizsgálására és kezelésére	136
Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége	
<i>Guidelines for the medical management of kidney stone disease</i>	
Endorsed by the Hungarian Society of Nephrology	
Tislér András, Mátyus János	

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

Hypertensív krízisállapotok és a perioperatív hypertonia aktualitásai.	143
<i>Actualities of hypertensive crises and perioperative hypertension</i>	
Gondos Tibor, Futó Judit	
Újabb adatok az IgA-nephropathia patogeneziséhez	157
<i>New data to the pathogenesis of IgA nephropathy</i>	
Kovács Tibor, Vas Tibor, Késői István, Nagy Judit	
Daganatos gyermekek vesekárosodása. A kivizsgálás, a megelőzés és a kezelés lehetőségei	162
<i>Acute and late nephrotoxicity in childhood cancer. Assessment, treatment and prevention</i>	
Bárdi Edit, Bobok Ildikó, Kiss Csongor	

MULTICENTRIKUS KLINIKAI VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC CLINICAL STUDIES

A szubkután és intravénás erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben (Magyarországi SCIV EPO vizsgálat)	171
<i>Efficacy comparison of subcutaneous and intravenous erythropoietin therapy in hemodialysed patients (Hungarian SCIV EPO Study)</i>	
Kiss István, Kulcsár Imre, Akócsi Katalin, Borbás Béla, Fazakas László, Ferenczi Sándor, Görögh Sándor, Jánosi István, Nagy Lajos, Németh József, Sámik József, Tóth Eszter, Wágner Gyula, Zakar Gábor, Szegedi János	
A gyakori, illetve ritka dialízis alatt jelentkező hypotonia összefüggése a halálozással krónikus hemodializált betegek között.	180
<i>The effect of frequent- and occasional dialysis associated hypotension on survival of patients on chronic hemodialysis</i>	
Tislér András, Akócsi Katalin, Borbás Béla, Fazakas László, Ferenczi Sándor, Görögh Sándor, Kulcsár Imre, Nagy Lajos, Sámik József, Szegedi János, Tóth Eszter, Wágner Gyula, Kiss István	

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

Az idősebb donorokból történt veseátültetés javuló eredményei Budapesten	186
<i>Improving results of renal transplantation from elderly donors: the Budapest experience</i>	
Végső Gyula, Máthé Zoltán, Péter Antal, Perner Ferenc, Járny Jenő	
Az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése normoalbuminuriás, 2-es típusú diabeteses betegekben	193
<i>The relationship between autonomic neuropathy and 24-hour blood pressure profile in normoalbuminuric patients with Type 2 diabetes mellitus</i>	
Keresztes Katalin, Tislér András, Istenes Ildikó, Sipos Éva, Vargha Péter, Kempler Péter	

EGYETEMI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI / PHD THESIS

A nemenzimatis glikáció és az előrehaladott glikációs végtermékek szerepe a vesebetegségek progressziójában, különös tekintettel a diabeteses nephropathiára	200
<i>The Role of Non-Enzymatic Glycation and Advanced Glycation EndProducts in the Progression of Renal Disease with Special Regard to Diabetic Nephropathy</i>	
Wagner Zoltán	

Főtitkári beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság elmúlt évi tevékenységéről	208
(2003. november-2004. november)	
Kárpáti István	

Kongresszusi hírek, beszámolók, meghívók	217
---	-----