

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

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, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, 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
Borítóterv: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.
Grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik negyedévente. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 6500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 1950.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- 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 2007; 11 (2):65–112.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- A serum potassium level above 10 mmol/L in a patient predisposed to hypokalemia
David R Phillips, Kashif I Ahmad, Sarah J Waller, Peter Meisner and Fiona E Karet 67
- Az indapamid helye a hipertonia korszerű kezelésében
The place of indapamide in the modern antihypertensive therapy
Páll Dénes 73

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Korai artériás érfalmerevség krónikus
IgA-nephropathiában – a metabolicus paraméterek szerepe
Arterial stiffness in IgA nephropathy. The role of metabolic parameters
Késői István, Sági Balázs, Vas Tibor, Kovács Tibor, Wittmann István, Nagy Judit 77
- Húgyúti infekciós gyermekek gondozása során szerzett tapasztalatok
Experiences during the care of children with urinary tract infection
Károly Éva 85

ESETBEMUTATÁS / CASE REPORT

- A dihydralazin eritropoezisre kifejtett hatásának vizsgálata egy azotaemiás beteg kórtörténetében
Effect of dihydralazine on the erythropoiesis in a patient with chronic renal failure
Bekő Viktória, Mazák István, Markó Lajos, Cseh Judit, Wagner László, Wittmann István 91

ORVOSTÖRTÉNELEM / HISTORY OF MEDICINE

- A magasvérnyomás-betegség rövid története, II.
Barna István 95
- “Vas – peritonitis” Stephen Vas: a pioneer in capd peritonitis (1926–2006)
Dimitrios Oreopoulos 98

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG HÍREI 101

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG HÍREI 109

A serum potassium level above 10 mmol/L in a patient predisposed to hypokalemia

David R Phillips, Kashif I Ahmad, Sarah J Waller, Peter Meisner and Fiona E Karet

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):67–72.

DR Phillips is a Specialist Registrar at the Courtyard Clinic, St George's Hospital NHS Trust, London, UK. KI Ahmad is a Senior House Officer in Medicine at Dumfries and Galloway Hospital, Dumfries, Scotland, UK. SJ Waller is a Clinical Molecular Geneticist in the Department of Medical Genetics, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK. P Meisner is a Consultant Physician at Newark Hospital, Newark, UK. FE Karet is the Professor of Nephrology in the Department of Medical Genetics and Division of Renal Medicine, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Cambridge, UK.

Correspondence to:

Professor Fiona E Karet
Cambridge Institute for Medical Research,
Addenbrooke's Hospital Box 139,
Cambridge, CB2 2XY
Tel +44-1223-762617
Fax +44-1223-331206
email: fek1000@cam.ac.uk

SUMMARY

Background A 58 year old man, previously diagnosed with Bartter's syndrome, presented with a short history of vomiting, diarrhea and weakness. He had severe hyperkalemia ($K^+ > 10$ mmol/L), which was successfully managed. Post hoc investigation suggested that he in fact has Gitelman's rather than Bartter's syndrome.

Investigations Physical examination; urine and blood analyses; chest radiography; electrocardiogram (ECG); renal ultrasound; genetic analysis focusing on the SLC12A3 gene, which encodes the thiazide-sensitive Na-Cl co-transporter (NCCT).

Diagnosis Gitelman's syndrome; hyperkalemia secondary to acute renal failure plus exogenous potassium supplementation

Management Intravenous calcium gluconate, insulin and dextrose administration. Temporary continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHD). Genetic confirmation of the underlying molecular defect. Long-term treatment for Gitelman's syndrome with oral potassium and magnesium supplements and epithelial sodium channel (ENaC)-blocking drugs. Review of patient education regarding renal salt-wasting syndromes.

Keywords Bartter's syndrome, Gitelman's syndrome, hyperkalemia, hypokalemic alkalosis, hypomagnesemia

Content

The case
Discussion of diagnosis
Discussion of management
CONCLUSION

Acknowledgements

FEK is a Senior Fellow of the Wellcome Trust.

Glossary

LIMB POWER: muscle power in the limbs
diabetic sick day rules: contingency measures for insulin-dependent individuals who are unable to maintain normal food/fluid intake.

NATURE CLINICAL PRACTICE NEPHROLOGY June 2006 vol 2 no 6.

Újraközölve a Nature szerkesztőségének (dr. Chloe Harman, Associate Editor, Nature Clinical Practice Nephrology) engedélyével

THE CASE

A 58 year old man presented with a six day history of vomiting, diarrhea and profound muscle weakness. At the age of 11 years he had begun to experience tetany and muscle spasms. Low potassium levels were found, which required high-dose oral supplementation. Thorough investigations for the hypokalemia included a laparotomy, which was at that time the only method available to search for suspected adrenal tumors. In his late teens, Bartter's syndrome was diag-

nosed, and he was prescribed spironolactone plus magnesium and potassium supplements, which he self-managed. His other medical history included osteoarthritis and hypothyroidism. He noted longstanding bilateral knee pain, which limited walking to 100 yards.

At the time of presentation to our hospital, the patient's drug regimen comprised 5 g of potassium chloride four times daily (qds), 1.2 g of magnesium oxide qds, 500 mg of naproxen twice daily, 125 mg of spironolactone daily and 250 μ g of thyroxine daily.

He had consumed extra mineral supplements during his recent illness, however, because he had noticed 'undigested capsules' in his stool and vomit. He denied gastrointestinal symptoms prior to this illness.

On examination the patient was dehydrated but afebrile. He was in sinus rhythm (80 beats/min) and blood pressure was 150/65 mmHg. His respiratory rate was 30 breaths/min and his chest was clear on auscultation. Lower limb power was reduced to 3/5 and upper limb power to 4/5, with normal tone and preserved reflexes.

Table 1
The patient's serum biochemical parameters with normal ranges

Parameter	Normal range	The patient on admission	The patient post CVVHD	The patient on day 2
Sodium (mmol/L)	135-145	130	128	136
Potassium (mmol/l)	3.5-5.0	10.4	4.2	3.3
Urea (mmol/l)	2.5-8.0	11.3	19.6	7.4
Creatinine (μ mol/L) [mg/dL]	50-120 [0.6-1.3]	298 [3.4]	209 [2.4]	109 [1.2]
Corrected calcium (mmol/L)	2.20-2.60	2.8	NA	NA
Magnesium (mmol/L) [mEq/L]	0.75-1.00 [1.5-2.0]	1.61 [3.2]	0.81 [1.6]	0.49 [1.0]
pH	7.35-7.45	7.27	NA	NA
Partial pressure of Carbon dioxide (kPa)	4.6-6.0	3.2	NA	NA
Partial pressure of oxygen (kPa)	10.5-13.5	20.4	NA	NA
Bicarbonate (mmol/L)	24-30	14	NA	NA
Base Excess (mmol/L)	-2 to +2	-14.1	NA	NA

CVVHD, Continuous veno-venous haemodiafiltration. n/a, not available

Biochemical analysis demonstrated severe hyperkalemia, metabolic acidosis and acute renal failure (*Table 1*). Chest radiography was normal. Electrocardiogram (ECG) changes, comprising widened QRS complexes and widespread peaked T waves, are shown in *Figure 1A*.

Intravenous fluid plus calcium gluconate, insulin and dextrose boluses were given immediately, and repeated twice over a two hour period. Because the hyperkalemia was resistant to repeated administration of these agents, the patient was transferred to the intensive care unit where central venous access and urethral catheterisation were obtained. After further boluses of calcium gluconate, insulin and dextrose, together with a litre of sodium bicarbonate over the next two hours, serum potassium concentration still remained elevated at 9.4 mmol/L.

Continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHD) was therefore started. The ECG abnormalities resolved after the next several hours (*Figure 1B and 1C*). His biochemical abnormalities resolved rapidly thereafter (*Table 1*) and he was transferred to a medical ward the next day.

On day 2, CVVHD was stopped and the patient's serum potassium and

magnesium levels plummeted as his renal function recovered. Over the next few days, treatment with oral potassium and magnesium supplements plus spironolactone was carefully reintroduced and titrated until his electrolytes stabilized. The patient took several days to regain normal muscle strength. Because he had previously developed gynecomastia on spironolactone, amiloride hydrochloride 20 mg twice daily was substituted for the spironolactone. His final potassium requirement totalled 160 mmol/day, compared with 260 mmol/day prior to admission. His magnesium requirements did not differ from his pre-admission consumption.

A comprehensive biochemical assessment of the urine revealed a combination of hypocalciuria and hypermagnesuria with otherwise normal renal function (*Table 2*). Renal ultrasound was normal. It was considered that the patient might have Gitelman's syndrome rather than Bartter's syndrome. We therefore sequenced *SLC12A3*, the gene in which loss of function mutations are associated with Gitelman's syndrome (1). The patient was found to be a compound heterozygote for two mutations: one alters the consensus donor splice site in intron 24 (IVS24+1: G>T) (2),

and the other is the non-conservative missense mutation Gly439Ser, which is a known loss-of-function allele. (3)

Six months after discharge, the patient underwent a left total knee replacement for severe degenerative disease. Transient hyponatremia in the first 24 hours post-operation was noted; potassium and magnesium levels were well maintained throughout. He remains well to date, and is reviewed periodically in a Renal Genetic and Tubular Disorders clinic.

DISCUSSION OF DIAGNOSIS

Bartter's syndrome was first described in 1962, as 'Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis' (4). There are now known to be six such hypokalemic alkaloses, of which five are grouped as Bartter's syndrome and the sixth is Gitelman's syndrome (5). All but one are recessively inherited, and they are differently associated with abnormalities of calcium and/or magnesium homeostasis.

The common pathophysiology of all these syndromes is reduced sodium reabsorption in nephron segments distal to the proximal convoluted tubule (*Figure 2*). This leads to increased sodium delivery at the aldosterone-regulated principal cell in the collecting duct, where sodium reabsorption via the epithelial sodium channel (ENaC) is obligately coupled to potassium secretion into the urine. The elevated distal sodium load up-regulates the activity of ENaC, driving both potassium and proton loss and leading to hypokalemic alkalosis. Although the ENaC is only responsible for 2-3% of overall sodium reabsorption, net urinary sodium losses are still greater than normal, and hypotension, volume contraction and secondary hyperaldosteronism ensue. *Box 1* shows a modern classification of Gitelman's syndrome and the various types of Bartter's syndrome (6, 7).

Genetic identification is useful to differentiate between the various hypokalemic alkaloses, but it is difficult to obtain. The genes and charac-

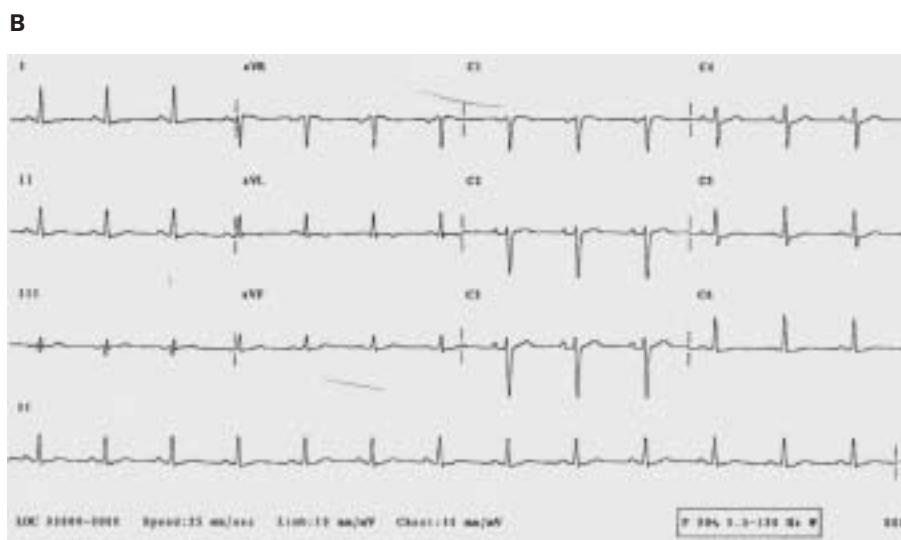


Figure 1 Changes in the patient’s electrocardiogram (ECG) during hospitalization. (A) On admission the ECG is characteristic of severe hyperkalemia; (B) ECG following 10ml of 10% calcium gluconate (C) Following 40ml of 10% calcium gluconate, the ECG complexes return towards normal morphology.

Table 2
The patient’s urine biochemistry results after recovery, with normal ranges

Parameter	The patient	Normal range
Calculated creatinine clearance (ml/min)	100	75–125
24 hr sodium excretion (mmol/24 h)	131	100–300
24 hr potassium excretion (mmol/24 h)	153	35-60
24 hr magnesium excretion (mmol/24h)	6.42	< 1
24 hr calcium excretion (mmol/24 h)	0.43	2.5–7.5

teristics associated with each type of salt-wasting disorder are presented in Table 3. Gitelman’s syndrome is homogeneous, being caused by mutations of the SLC12A3 gene, which encodes NCCT - the thiazide sensitive co-transporter of the distal convoluted tubule. The more than 100 reported mutations are widely distributed throughout the gene. This condition is usually associated with hypomagnesemia and hypocalciuria. In contrast, genetic heterogeneity and phenotypic variability characterize Bartter’s syndrome, the responsible genes affecting function of the epithelial cells that make up the thick ascending limb of Henle’s loop.

In the absence of molecular diagnosis, clinical discriminators are usually used, as summarized in Table 3. However, there may be considerable overlap, particularly between Type III Bartter’s syndrome and Gitelman’s syndrome. In the case presented here, the patient’s combination of hypocalciuria and hypermagnesuria with otherwise normal renal function, and absence of nephrocalcinosis, are most consistent with Gitelman’s syndrome.

Renal impairment is a relatively common acute complication of diarrheal illness. It might have been assumed that a patient with a potassium wasting disorder might be better able to deal with the hyperkalemia of acute renal failure, the misplaced belief being that the pathological mechanisms of potassium over-excretion could counteract or compensate those

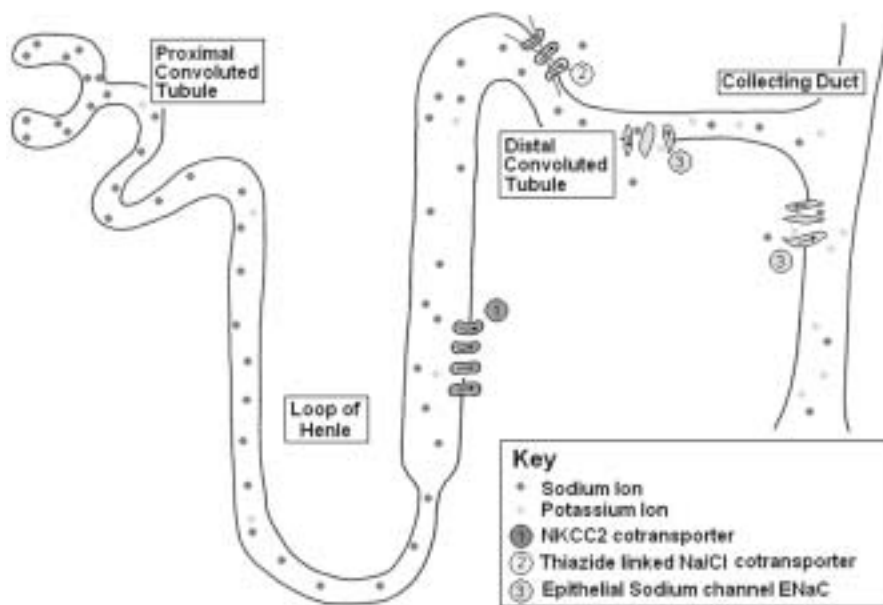


Figure 2 A nephron in a patient with Gitelman's syndrome. Loss of function of the NaCl co-transporter, the normal target for thiazide diuretics in the distal convoluted tubule (2), leads to up-regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) (3) in principal cells of the collecting duct, with concomitant potassium wasting and urinary proton secretion by adjacent intercalated cells (not shown). This results in hypokalemic alkalosis.

of potassium retention, thereby maintaining normokalemia. Indeed, such patients can remain hypokalemic for some time despite several days' oliguria, because they have profound

intracellular potassium deficiency, which may not have been being completely replaced. In those consuming massive doses, however, the setting of acute tubular necrosis becomes espe-

cially dangerous, because ENaC is compromised and sodium conserving mechanisms fail, so loss of the active process of clearing potassium means that the patient is not protected from hyperkalemia. This may be compounded by therapeutic ENaC-blockade, as in our patient. Those with Gitelman's or Bartter's syndromes are therefore at smaller but definite risk for developing hyperkalemia in this setting than otherwise normal individuals.

DISCUSSION OF MANAGEMENT

The case presented here highlights some important concerns regarding management of chronic tubular disease. Knowledge of a patient's previous medical history will often influence clinical management, but fortunately this did not avert nor delay the use of conventional and intensive therapies. The patient's severe hyperkalemia, which was at a level that could well have been fatal, was successfully treated. Because the conventional first measures (intravenous dextrose and insulin, crystalloid and calcium gluconate) did not rapidly re-

Table 3
Clinical and biochemical features of Gitelman's syndrome and the various types of Bartter's syndrome

Feature	Gitelman's Syndrome	Type I Bartter's Syndrome	Type II Bartter Syndrome	Type III Bartter's Syndrome	Type IV Bartter's Syndrome	Type V Bartter's Syndrome
Age at Presentation	Late childhood /adult	Neonatal/infancy	Neonatal/infancy	Childhood onward	Neonatal/infancy	Neonatal/infancy
Pregnancy	Normal	Polyhydramnios Prematurity	Polyhydramnios Prematurity	Usually normal	Polyhydramnios Prematurity	Normal
Symptoms	Often nonspecific; Weakness; Tetany; Chondrocalcinosis; Polydipsia; Salt craving	Vomiting; Dehydration; Polyuria; Polydipsia; Failure to thrive	Vomiting; Dehydration; Polyuria; Polydipsia; Failure to thrive	Variable; intermediate between symptoms for Gitelman's syndrome and Type 1 and Type 2 Bartter's syndrome	Sensorineural hearing loss; Vomiting; Dehydration; Polyuria; Polydipsia; Failure to thrive	Tetany; Failure to thrive
Biochemistry	Hypochloremic hypokalemic alkalosis	Hypochloremic hypokalemic alkalosis Very high urine prostaglandin E ₂	Hypochloremic hypokalemic alkalosis after salt replacement) (initially high K ⁺) Very high urine prostaglandin E ₂	Hypochloremic hypokalemic alkalosis	Hypochloremic hypokalemic alkalosis	Normochloremic hypokalemic alkalosis Low serum calcium with high serum phosphate Low parathyroid hormone level
Serum magnesium level	Low	Normal	Normal	Normal or low	Normal	Low
Urine calcium levels	Low	High	High	Normal	Often normal	High
Nephrocalcinosis	No	Yes	Yes	No	No	Yes

Box 1 A modern classification of Gitelman's syndrome and the various types of Bartter's syndrome.

Gitelman's syndrome: The commonest of the Bartter-like syndromes (5). It incorporates hypokalemic alkalosis with hypocalciuria, hypomagnesemia with renal magnesium wasting, and predominant muscular and joint symptoms (12, 13). The defect is related to mutations causing loss-of-function of the thiazide-sensitive co-transporter of the distal convoluted tubule (1). There are over 100 different mutations now reported.

Antenatal Bartter's and Hyperprostaglandin E syndromes: Severe infantile forms of Bartter's syndrome featuring maternal polyhydramnios, prematurity and intrauterine growth retardation. Hypercalciuria and nephrocalcinosis are prominent. Magnesium levels are normal. Mutations are described in two genes, SLC12A1 and KCNJ1, encoding the Na-K-2Cl co-transporter (NKCC2) [Type I] or the inward-rectifying potassium channel (ROMK) [Type II], respectively (14, 15). These proteins are normally expressed at the apical (urinary) surface of cells in the thick ascending limb of Henle's loop.

Classical Bartter's syndrome [Type III]: Involves mutations in a basolateral chloride channel of these same cells (ClC-Kb) (16). It is usually of intermediate severity. Clinical features include normo- or hypercalciuria, usually without nephrocalcinosis. Hypomagnesaemia occurs in 20% of patients, making it a differential diagnosis for Gitelman's syndrome.

Bartter's syndrome with deafness [Type IV]: Very rare. It is caused by loss of function of the protein Barttin, which is essential for functioning of chloride channels in both Henle's loop and the inner ear (17).

Type V Bartter's syndrome: Very rare reported association between Bartter's syndrome and heterozygous activating mutations in the calcium-sensing receptor (18). Clinical features include hypocalcemia and hypoparathyroidism.

verse the dangerous potassium level, CVVHD was required.

Contingencies must be available for patients with salt-wasting syndromes, in whom the fine balance of electrolyte replacement and loss can be disturbed by intercurrent illness. This should involve access to healthcare professionals for advice and electrolyte monitor-

ing. Input from a specialist is often warranted. In the context of an acute intercurrent illness likely to cause volume depletion such as we describe here, the balance between efficacy and risks of high-dose potassium supplementation, ENaC inhibitors and NSAIDs should be carefully considered.

Box 2 Suggested set of rules that patients with Gitelman's syndrome could be educated to follow.

- If you are ill, do not stop taking your regular medication unless advised by your doctor
- If you have diarrhea or vomiting, you should increase your fluid intake but ensure that you add a pinch of salt, or some electrolyte powder ('Dioralyte' or similar) to anything you drink.
- If you are vomiting and cannot keep anything down for 24 hours or more, you should seek immediate medical advice.
- Seek immediate medical advice if you:
 - become dizzy
 - develop tingling or muscle weakness
 - notice an irregular heartbeat (palpitations)
- See your doctor if you notice any unusual symptoms, as your medication dosage may need altering. A simple blood test might be all that is needed.

We believe that education akin to the 'diabetic sick day rules' is desirable to prevent self-induced toxicity in patients with Gitelman's and Bartter's syndromes. A proposed set of rules that patients could be educated to follow is shown in Box 2.

At diagnosis, management of Gitelman's syndrome must be carefully initiated, with adequate long-term monitoring. Treatment regimen advice is scarce in the literature, and a trial and error approach appears commonplace (8-10). Salt and mineral (potassium and magnesium) supplementation is essential. However, the phenotypic severity of this syndrome is wide, and dosage requirements vary accordingly. While some patients may require only small amounts, at least one of our patients (who does have genetically proven disease) requires intermittent intravenous magnesium supplementation. Oral potassium and magnesium preparations are unpalatable to many patients and are also often difficult to tolerate because of gastrointestinal upset, which can limit dosing. Achievement of normal plasma values may be impossible (and is probably unnecessary) and the maximum tolerated doses may dictate individual patient management.

Thus oral potassium and magnesium alone may well not be enough, and ENaC-blocking drugs, such as spironolactone or amiloride hydrochloride, can be of use (11), depending on the degree of hypotension present. Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) such as indomethacin, and even vitamin D supplementation in children, have been advocated.

Gitelman's syndrome is not rare. With an estimated allele frequency of up to 1 in 50, it is more prevalent than commonly appreciated. It is worth considering this diagnosis in managing patients presenting with relatively non-specific symptoms such as lethargy, arthralgia and/or muscle weakness, as even subtle biochemical derangements might benefit from salt and mineral supplementation.

Finally, as family members of patients with Gitelman's syndrome and

Bartter's syndrome are at high risk for these disorders, predictive genetic testing of at-risk siblings may be warranted so that appropriate replacement can be initiated if necessary, and unnecessary follow-up can be avoided if disease is not detected.

CONCLUSION

Gitelman's and Bartter's syndromes are hypokalemic alkalotic disorders with similar pathophysiologies. This can sometimes present difficulties for differential diagnosis. Although ge-

netic analysis can distinguish the syndromes from each other, it is not currently readily available. Serum and urinary electrolyte profiling is accessible and must often suffice. In the case presented here, the patient had previously been diagnosed as having Bartter's syndrome, but his biochemical profile was more consistent with Gitelman's syndrome, a condition more prevalent than is commonly recognised. The diagnosis of Gitelman's syndrome was subsequently confirmed by the finding of compound heterozygosity for two mutations in

the *SLC12A3* gene, the causative gene for Gitelman's syndrome.

Treatment for Gitelman's syndrome must include potassium and mineral supplementation. More severe cases may also require epithelial sodium channel (ENaC)-blocking drugs. In the setting of Gitelman's syndrome and intercurrent illness, there is the potential for life threatening complications, such as hyperkalemia. Long-term management of such metabolic disorders should therefore include regular electrolyte monitoring. Patients should be also be educated to prevent self-induced toxicity.

References

1. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP (1996) Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12: 24-30.
2. Lemmink HH, Knoers NV, Karolyi L, van Dijk H, Niaudet P, Antignac C, Guay-Woodford LM, Goodyer PR, Carel JC, Hermes A, Seyberth HW, Monnens LA, van den Heuvel LP (1998) Novel mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* 54: 720-30.
3. De Jong JC, Van Der Vliet WA, Van Den Heuvel LP, Willems PH, Knoers NV, Bindels RJ (2002) Functional expression of mutations in the human NaCl cotransporter: evidence for impaired routing mechanisms in Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13: 1442-8.
4. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, Jr., Maccardie RC (1962) Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 33: 811-28.
5. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG (1966) A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79: 221-35.
6. Bettinelli A, Tedeschi S (2003) Hypokalemia and hypomagnesemia of hereditary renal tubular origin. Bartter and Gitelman syndromes. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 74: 163-7.
7. Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC, Komhoff M, Peters M, Waldegger S, Seyberth HW (2005) Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R782-95.
8. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, et al. (1992) Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 120: 38-43.
9. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB (2001) Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 59: 710-7.
10. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP (1996) Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13: 183-8.
11. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP (1996) Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 14: 152-6.
12. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakkaloglu A, Rodriguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP (1997) Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB*, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17: 171-8.
13. Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad M, Landau D, Knoers NV, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F (2001) Mutation of *BSND* causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 29: 310-4.
14. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T (2002) Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 360: 692-4.
15. Bettinelli A, Basilio E, Metta MG, Borella P, Jaeger P, Bianchetti MG (1999) Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 13: 311-4.
16. Schachter AD, Arbus GS, Alexander RJ, Balfe JW (1998) Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated nephrotoxicity in Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 12: 775-7.
17. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tonshoff B, Klaus GG, Konrad M, Seyberth HW (2002) Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 112: 183-90.
18. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L (1994) Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 14: 127-35.

Az indapamid helye a hypertonia korszerű kezelésében

The place of indapamide in the modern antihypertensive therapy

Páll Dénes

Debreceni Egyetem OEC, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):73–76.

ÖSSZEFOGLALÁS A 2005-ben megjelent metaanalízis adatai alapján úgy tűnik, hogy az indapamid az egyik leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő, és a kis esetszámú vizsgálat alapján különösen a systolés vérnyomás csökkentése szempontjából bír kiemelkedő hatással, mely mind a thiazidok, mind a többi vérnyomáscsökkentő gyógyszer effektusát meghaladja. A célszerv-károsodásokat (balkamra-hypertrophia, microalbuminuria) csak a vérnyomáscsökkentés révén befolyásolni képes thiazid diuretikumokkal szemben az indapamid többletelőnnyel rendelkezik: a LIVE vizsgálat a balkamra-hypertrophia regressziójában, a NESTOR vizsgálat a diabetesesek microalbuminuriáját illetően az enalaprilhoz képest kedvezőbb, illetve hasonló hatását bizonyította. Az indapamid igazolt metabolikus semlegessége ugyancsak többlet előnyt jelent az elsővonalbeli vérnyomáscsökkentőként alkalmazott thiazid diuretikumokhoz képest. A legújabb vizsgálat az X-CELLENT tanulmány az indapamid izolált systolés hypertóniában kifejtett rendkívül kedvező systolés és pulzusnyomást csökkentő hatását bizonyította.

Kulcsszavak: indapamid, terápia, balkamra-hypertrophia, microalbuminuria, izolált systolés hypertonia

SUMMARY Based on a metaanalysis published in 2005, indapamide seems to be one of the most effective antihypertensive drugs. Strength of some study with a relatively small case number, decreasing effect of especially the systolic blood pressure is very favourable, which is higher, than the effects of the other thiazides or the other antihypertensive drugs. The thiazide diuretics could reduce the target organ damages (left ventricular hypertrophy, microalbuminuria), just because of their antihypertensive effects. The indapamide has more positive effects: the regression of the left ventricular hypertrophy in the LIVE study, while the nephroprotective effect of diabetics in the NESTOR study (similar or better than enalapril) was proved. The metabolic neutrality is also an advantage comparing to other thiazides, what is used for first-line antihypertensive therapy. The newest study (X-CELLENT) certified the favourable systolic and pulse pressure decreasing effect of indapamide in isolated systolic hypertension.

Key-words: indapamide, therapy, left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, isolated systolic hypertension

BEVEZETÉS

A hypertonia a leggyakrabban előforduló népbetegség, a legújabb európai epidemiológiai adatok szerint prevalenciája a felnőtt lakosság körében eléri a 40%-ot (1, 2). Jól ismert tény, hogy a vérnyomás emelkedése növeli a cardio- és cerebrovascularis morbiditást és mortalitást, míg a diastolés tenzió 5 Hgmm-rel történő

tartós (5-6 éven keresztül) csökkentése a cardiovascularis halálozást 14–16%-kal, a cerebrovascularis események gyakoriságát 38–41%-kal csökkenti (3). Fenti adatok ellenére az Egyesült Államokban is mindössze a hypertóniás betegek 31%-ának jól kontrollált a vérnyomása (4). Szűrővizsgálatok végzése növelheti az ismert hypertóniások arányát, és a betegek gondozása, agresszív, döntően

Levezései cím:

Dr. Bekő Viktória
Debreceni Egyetem OEC,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 94.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A thiazid diuretikumok

Az indapamid

A vérnyomáscsökkentő hatás

A célszervkárosodások befolyásolása

Az anyagcserét befolyásoló hatások

X-CELLENT study: Kiváló hatékonyság

izolált systolés hypertóniában

Következtetés

kombinált nem gyógyszeres és gyógyszeres terápia vezethet a célvérnyomás-érték eléréséhez.

A vérnyomáscsökkentő kezelés célja az utóbbi évtizedben megváltozott: korábban megelégedtünk a tenzió számszerű csökkentésével. Ez változatlanul szükséges, de önmagában nem elégséges feltétele a korszerű antihypertensív terápianak. A rizikófaktorok elleni hatékony küzdelem

(diabetes, dyslipidaemia, dohányzás) mellett a célszerv-károsodások és a társbetegségek kialakulásának megelőzése és azok befolyásolása is igen nagy jelentőséggel bír (5-7).

A THIAZID DIURETIKUMOK

Az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság egyértelműen meghatározza a hypertonia kezelésében elsőként választható készítmények körét, melyek között a thiazid diuretikumok helye megkérdőjelezhetetlen (5, 6). Igazolt kedvező hatásuk a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra, különösen az idős betegek stroke megelőzése szempontjából rendelkezünk pozitív eredményekkel (8, 9). Mindezek mellett ugyanakkor szükséges megemlíteni a lipidparamétereket és a szénhidrát-anyagcserét kedvezőtlenül befolyásoló hatásukat is (10, 11).

A hypertonia a cardio- és cerebrovascularis morbiditás és mortalitás kiemelt jelentőséggel bíró rizikófaktora, ezért különösen fontos, hogy a vérnyomás csökkentése, és ez által a szív és érrendszeri rizikó csökkentése, egyéb veszélynövelő mellékhatások nélkül valósuljon meg. A thiazid diuretikumok dóziszfüggő potenciális metabolikus mellékhatásai miatt az aktuális ajánlások a legalacsonyabb vérnyomáscsökkentő dózis alkalmazását javasolják (5-7).

AZ INDAPAMID

Az indapamid a klórszulfonamid indolinszármazéka, mely kémiaiilag különbözik a thiazid diuretikumoktól. A hatása egyrészt a jól ismert thiazid hatás: a distalis tubulus corticalis szegmensében gátolja a nátrium visszaszívódását. Ugyanakkor a vérnyomáscsökkentő hatás jelentős része vazorelaxációval magyarázható, mely a hypertoniások vascularis hiperreaktivitásának, fokozott vazokonstriktív hatásának a korrekcióját jelenti. A direkt vascularis támadáspont egyéb komponensei is jelentősek: kalciumcsatorna gátlás, angiotenzin-II, catecholamin, illetve TxA₂- és PGF₂-reaktivitás

csökkentése. A vascularis hatás sokkal kifejezettebb, mint a thiazid vagy más vízhajtók esetén és az indapamid lipofilitásával kapcsolatos szelektív kötődéssel magyarázható.

Jelen összefoglalóban az indapamid vérnyomáscsökkentő hatékonyságát, a célszerv-károsodásokat, így a cardiovascularis rizikót befolyásoló jellemzőit és az anyagcsere-hatásait foglalom össze. Befejezésül megemlítem a közelmúltban megjelent X-CELLENT tanulmányt, mely az indapamid kedvező hatását bizonyította izolált systolés hypertoniában.

A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ HATÁS

A vérnyomáscsökkentők hatékonyságával kapcsolatban megjelent korábbi metaanalízisek alapján a thiazid diuretikumok tenziócsökkentő effektusa jellemzően megegyezett a többi hatástani csoportba sorolt készítményével. Valószínűleg kellő számú vizsgálat és a megfelelő esetszám hiányában az indapamid korábban nem alkotott külön csoportot a vérnyomáscsökkentő hatás elemzése szempontjából, a vele szerzett eredmények beolvadtak a thiazid diuretikumok adatbázisába. Az indapamid hatásával kapcsolatban az első szokásosnál kifejezettebb vérnyomáscsökkentő eredmény a LIVE study-ban jelent meg, mikor is az egy éves követés során a mindvégig 1,5 mg indapamid SR monoterápiában részesülő betegeknek 31,6/16,2 Hgmm-es tenziócsökkenést észleltek (12). *Emeriau és mtsai* 2001-ben 12 hetes 1,5 mg indapamid SR monoterápiával 22,7/11,8 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést észleltek, mely az amlodipin hatékonyságával volt egyenértékű (13). A *NESTOR* vizsgálat egy éves követése során az indapamid SR 23,8/13,0 Hgmm-es vérnyomáscsökkentést eredményezett, mely a systolés érték vonatkozásában kifejezettebb, mint az enalapril által okozott hatás (14). Fenti kedvező eredmények alapján francia szerzők tollából 2005-ben egy metaanalízis látott napvilágot, mely a különböző vérnyomáscsökkentő hatástani csoportba tartozó készítmények tenzió mérséklő

hatását vetette össze (15). A metaanalízis az 1973-2004 között publikált olyan vizsgálatok eredményeit dolgozta fel, ahol az enyhe és közepes súlyos hypertoniában szenvedő betegek fix vagy fokozatosan emelkedő dózisu monoterápiát kaptak a kezelés 2. és 3. hónapja között. Összesen 72 tanulmány 9094 betege felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Baguet és mtsai elemzése alapján a systolés vérnyomás csökkentése szempontjából a diuretikumok, a kalciumcsatorna-blokkolók, és az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók hatékonysága kifejezettebbnek bizonyult. Az adott hatástani csoporton belül a különböző vegyületek hatásait külön is elemezve a legnagyobb vérnyomás-csökkentést a 1,5 mg indapamid SR okozta (22,2/11,7 Hgmm), melyet az amlodipin követett (20,1/11,1 Hgmm). Az ajánlások értelmében kis dózisban alkalmazott többi thiazid diuretikum vérnyomáscsökkentő hatása 18,9/11 Hgmm volt. Az európai és az amerikai hypertonia ajánlás a systolés vérnyomásérték kiemelt fontosságát hangsúlyozza (6, 7). Különösen e szempontból fontos az indapamid – akár a thiazid diuretikumokkal szembeni – kiemelkedő hatékonysága mely az ún. „nemdiuretikus” hatással, az artériák funkciójának és strukturájának kedvező befolyásolásával magyarázható. A metaanalízis alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy mivel a 1,5 mg indapamid SR bizonyult a leghatékonyabb systolés vérnyomáscsökkentőnek, ezért a cardiovascularis prevenció optimalizálása szempontjából is kiemelt jelentőséggel bír. A kezdeti igen biztató eredmények későbbiekben történő igazolása minden bizonnyal igen nagy érdeklődésre fog számot tartani.

A CÉLSZERVKÁROSODÁSOK BEFOLYÁSOLÁSA

Az indapamid kedvező tulajdonságait elemezve nem lehet teljes mértékben elvonatkoztatni a többi thiazid diuretikummal szerzett tapasztalattól. Az elsőként választható thiazidok kedvező vérnyomáscsökkentő effektusa

mellett a célszerv-károsodások befolyásolása szempontjából az eredmények elmaradnak a modern vérnyomáscsökkentőkkel támasztott követelményektől. A célszerv-károsodások kialakulásának megelőzése és azok befolyásolása a hypertoniagondozás kiemelt feladata. A kardio- és a nefroprotekción különös jelentőséggel bír, melyek vonatkozásában a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló készítmények bizonyították kedvező hatásukat. A balkamra-hypertrophia regressziója és a microalbuminuria mérséklése szempontjából mind az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók, mind az angiotenzin-receptor-blokkolók hatékonysága kiemelkedő.

A *LIVE* vizsgálat 505 bal kamra hypertrophiás, magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegét 1 éven keresztül 1,5 mg indapamid SR vagy 20 mg enalapril kezelésben részesítették (12). A 2000-ben publikált vizsgálat a thiazid diuretikumokkal várt eredménnyel ellentétben az indapamid alkalmazása esetén is szignifikáns bal kamrai izomtömeg regressziót észlelt, mely mértéke szignifikánsan meghaladta a 20 mg enalapril által okozott kedvező hatást.

A *NESTOR* tanulmány a nefroprotekción szempontjából hozott új eredményeket (14). A vizsgálatban 570 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, primer hypertoniás, microalbuminuriás beteg vagy 1,5 mg indapamid SR vagy 10 mg enalaprilon alapuló terápiában részesült. A korábbi vizsgálatokban észlelt thiazid diuretikum hatással szemben az indapamid hatékonyan csökkentette e magas rizikójú betegcsoport microalbuminuriáját, melynek mértéke megegyezett az enalapril effektivitásával.

AZ ANYAGCSERÉT BEFOLYÁSOLÓ HATÁSOK

A vérnyomáscsökkentők értékelése szempontjából a célszerv-védelem kiemelt jelentőséggel bír, de az anyagcsere esetleges befolyásolása – különösen hosszú távon – igen nagy jelentőséggel bír. Jól ismert tény, hogy a thia-

zid diuretikumok a szénhidrát- és a lipidanyagcserét kedvezőtlen irányban befolyásolják, ezért az európai és az amerikai ajánlás alapján alkalmazásuk csak kis adagban javasolt. Ismert, hogy a thiazid diuretikumok adagjának növelésével elsősorban a kedvezőtlen mellékhatások száma és mértéke növekszik. Azon fontos kérdés megválaszolása, hogy az elsősorban nem diuretikus hatása révén kifejezett vérnyomáscsökkentő indapamid a thiazidokhoz hasonlóan szintén kedvezőtlen hatású-e 2001-ig vártott magára (16). *Weidmann* három randomizált, kettős-vak, kontrollált vizsgálat metaanalízisét elvégezve, összesen 1195 enyhe-középsúlyos hypertoniás betegről nyert adatot. Két vizsgálat 3 hónapig tartott, míg a harmadik 1 évig követte a betegeket. A három hónapos kontrollvizsgálat során a betegek szérumban lipid paraméterei és vércukor szintje nem változott szignifikánsan, és a neutrális metabolikus hatás a kezelés 9. és 12. hónapjában is fennállt. A naponta alkalmazott 1,5 mg indapamid SR sem rövid-, sem hosszú távon nem befolyásolta a vesefunkciós paramétereket. A három hónapos követés során a szérumban húgysav szint mérsékelt emelkedését észlelték, mely azonban a 12. hónap végére eltűnt. Szemben a thiazid diuretikumokkal észlelt jelentős húgysavszint-emelkedéssel, és több alkalommal kialakuló köszvényes rohammal, ez utóbbi indapamid alkalmazása esetén egyáltalán nem fordult elő.

X-CELLENT STUDY: KIVÁLÓ HATÉKONYSÁG ISZOLÁLT SYSTOLÉS HYPERTONIÁBAN

Az izolált systolés hypertoniában szenvedő betegeknek a systolés vérnyomás csökkentése rendkívül fontos, de az egyébként is normális diastolés tenzió további mérséklése kérdéses, akár veszélyes is lehet. Az *MRFIT* vizsgálat óta ismert, hogy ezen betegek esetén a pulzusnyomás és annak a csökkentése kiemelt jelentőséggel bír (17).

A közelmúltban megjelent *X-CELLENT* vizsgálat célkitűzése az indapamid, a candesartan és az amlo-

dipin systolés vérnyomást csökkentő hatékonyságának vizsgálata és az eredmények összevetése placeboval volt (18). Összesen 1758 systolodiastolés vagy izolált systolés hypertoniában szenvedő beteget vontak be a 12-hetes vizsgálatba, akik naponta egy alkalommal 1,5 mg indapamidot vagy 8 mg candesartant, vagy 5 mg amlodipint vagy placebót kaptak.

Az izolált systolés hypertoniában szenvedő betegeknek (n=388), mind a három aktív kezelés szignifikánsan csökkentette a systolés vérnyomást, ugyanakkor egyedül az indapamid-terápia esetén nem változott a diastolés vérnyomás, vagyis egyedül itt csökkent szignifikánsan a pulzusnyomás a placebohoz képest (p=0,005).

Az *X-CELLENT* study egyik alvizsgálatában 576 beteg 24 órás vérnyomás-monitorozást is végeztek. A systolés vérnyomás és a pulzusnyomás változása hasonló volt a három csoportban, de a diastolés vérnyomás csökkenése indapamid-terápia esetén kisebb, vagyis kedvezőbb volt, mint candesartan alkalmazásakor (p=0,039).

Az izolált systolés hypertoniás betegek 24-órás systolés vérnyomását az indapamid kifejezettebben csökkentette, mint az amlodipin (p=0,037), és egyedül ez mérsékelt a 24 órás pulzusnyomást a placebohoz képest (p=0,03).

Az *X-CELLENT* vizsgálat alapján megállapíthatjuk, hogy az izolált systolés hypertoniában szenvedő betegek esetén az indapamid a hatékony candesartanhoz és amlodipinhez képest további kedvező tulajdonságokkal rendelkezik: a systolés vérnyomás jelentős csökkentése és a diastolés tenzió relatív változatlansága miatt a pulzusnyomást is számottevően mérsékli.

KÖVETKEZTETÉS

A kifejezett vérnyomáscsökkentő hatás, a célszerv-károsodások kedvező befolyásolása és a metabolikus neutralitás – szemben a thiazid diuretikumokkal – a 1,5 mg indapamid SR szélesebb körben történő alkalmazásának lehetőségét veti fel. Amennyiben fenti

eredmények nagyobb esetszámú vizsgálatokkal is igazolást nyernek, akkor minden bizonnyal lényegesen gyakrabban fogjuk alkalmazni az elsősor-

ban vasodilatátor tulajdonságú diuretikumot, az indapamidot. A közel-múltban megjelent *X-CELLENT* study eredményei az indapamid izolált

systolés hipertóniában kifejtett különösen kedvező hatékonyságát bizonyítják.

Irodalom

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries. Canada, and the United States. *JAMA*, 2003; 289(18):2363-9.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455):217-23.
3. Collins R, Peto R, McMahon et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reductions in blood pressure. Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990; 335:827-838.
4. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*, 2001; 345(7):479-86.
5. A hipertónia betegség kezelésének szakmai irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia*, 2005; 9(S5):185-256.
6. Guidelines Committee: 2003 ESH / ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21:1011-1053.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 2003; 289:2560-2571.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991; 265:3255-3264.
9. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al: Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension. (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991; 338:1281-1285.
10. Preuss HG, Burriss JF. Adverse metabolic effects of antihypertensive drugs: implications for treatment. *Drug Saf*, 1996; 14:355-364.
11. Pollare T, Lithell H, Berne C: Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 1989; 321:868-873.
12. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P et al: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*, 2000; 18(10):1465-1475.
13. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*, 2001; 19(2):343-350.
14. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jemerndy G et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*, 2004; 22(8):1613-1622.
15. Baguet J-P, Robitail S, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005; 5(2):1-10.
16. Weidmann P. Metabolic profil of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety*, 2001; 24(15):1155-1165.
17. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*, 1992; 152(7):1490-500.
18. London R, Schmeider R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*, 2006; 19:113-121.

Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA-nephropathiában – a metabolikus paraméterek szerepe

Arterial stiffness in IgA nephropathy. The role of metabolic parameters

Késői István, Sági Balázs, Vas Tibor, Kovács Tibor, Wittmann István, Nagy Judit

PTE ÁOK II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):77–84.

ÖSSZEFOGLALÁS Az artériás érfalmerevség szív-érrendszeri betegségekben és uraemiában a cardiovascularis mortalitás független előrejelzője. Idült vesebetegségben a normális vagy mérsékelten csökkent vesefunkciónak az érfal merevségével való összefüggése tisztázatlan.

Cél. IgA-nephropathiában az érfalmerevség felmérése és összefüggés keresése az aktuális vesefunkcióval, valamint metabolikus paraméterekkel (hypertonia, diabetes vagy IGT, dyslipidaemia, obesitas).

Betegek és módszer. 105 IgA-nephropathiás beteg (68 férfi, 37 nő, átlagéletkoruk 45 ± 11 év) vesefunkcióját (GFR) és metabolikus paramétereit mértük fel. A pulzushullám sebességet (stiffness-index) az ujj pulzustérfigatának fotopletizmográfiás elemzésével határoztuk meg, Pulse Trace system segítségével. A betegeket a GFR alapján 3 csoportra osztottuk: 1. csoport: GFR ≥ 90 ml/min, $n=45$), 2. csoport: GFR: 60–89 ml/min, $n=37$, 3. csoport: GFR: 15–60 ml/min, $n=23$). Kontrollként 35 vesebetegségben nem szenvedő személy (22 férfi, 13 nő, átlagéletkor 43 ± 12 év) szolgált.

Eredmények. A stiffness-indexek az egyes csoportokban: Kontroll: 8,71 m/s, 1. csoport: 9,27 m/s, 2. csoport: 10,36 m/s, 3. csoport: 11,11 m/s. A kontrollhoz képest a 2. és 3. csoport stiffness-indexe is szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,001$, illetve $p = 0,013$). Az életkorra történő korrigálást követően a kontrollcsoport és a 3. csoport közötti különbség szignifikáns maradt ($p = 0,026$). A vesebetegekben a stiffness-index fordítottan korrelált a GFR értékével ($r = -0,304$, $p = 0,002$). Azon betegeknél, akiknek maximum egy metabolikus rizikófaktora volt, az átlagos stiffness-indexük 9,13 m/s volt a több rizikófaktossal bírókéhoz képest (10,44 m/s, $p = 0,006$). Egyenként vizsgálva a metabolikus rizikótényezőket a hypertoniás vesebetegek stiffness-indexe $10,42 \pm 2,64$ m/s volt, a nem hypertoniásoké $9,04 \pm 1,58$ m/s ($p = 0,008$); a dyslipidaemiásoké $10,47 \pm 2,72$ m/s, a nem dyslipidaemiásoké $9,27 \pm 1,71$ m/s, ($p = 0,026$). A szénhidrát-anyagcsere zavar és az obesitas tekintetében nem volt a stiffness-indexek között különbség. Univariancia analízissel a vizsgált 11 változó közül a stiffness-indexel összefüggést mutató paraméterek: életkor, hypertonia, dyslipidaemia és a GFR. Multivariancia-analízissel a stiffness-indexet függetlenül meghatározó paraméternek a betegek életkora mellett a hypertonia bizonyult. Következtetés: IgANP-ban a stiffness-index magasabb, mint a nem vesebeteg páciensekben. A stiffness már akkor fokozott, amikor a vesefunkció lényegesen nem csökkent. A metabolikus tünetegyüttes a vesebetegekben az érfalmerevség fokozódását eredményezheti, melyben kitüntetett szerepe lehet a hypertoniának.

Kulcsszavak: artériás érfalmerevség, stiffness-index, metabolikus szindróma, IgA-nephropathia

SUMMARY *Background.* Arterial stiffness is a predictor of mortality in patients with chronic renal and cardiovascular diseases. The association between arterial stiffness, renal function and metabolic changes in IgANP is unclear.

Subjects and Methods. We examined 105 IgANP patients (70 male, 45 ± 11 yrs). We estimated the glomerular filtration rate (GFR) by Cockcroft-Gault formula, and evaluated the pulse wave velocity by the stiffness index (SI) by using the photoplethysmographic method (digital volume pulse). The renal patients were divided into three groups: Group 1: GFR ≥ 90 ml/min, $n=45$; Group 2: GFR 60–89 ml/min, $n=37$; Group 3: GFR 15–60 ml/

Levelezési cím:

Dr. Késői István
Pécsi Tudományegyetem
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és
Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Betegek és módszer
ABPM-vizsgálat
DVP-meghatározás
Statisztikai analízis

Eredmények
Megbeszélés

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Jelen tanulmány az Egészségügyi Tudományos Tanács 562/2003 sz. pályázata (téma-vezető: Dr. Nagy Judit) és a Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos pályázatai (Dr. Kovács Tibor – 2005, Dr. Vas Tibor – 2006) támogatásával készült. A szerzők köszönetüket fejezik ki Tölcsér Ilonának a vizsgálatok elvégzésében való közreműködéséért.

min, n=23). In the control group we studied 35 patients free from any renal alteration (22 male, 43±12 yrs).

Results. It was found an inverse correlation between SI and GFR ($r=-0,304$, $p=0,002$). SI values were as follows: Control group: 8,71 m/s, group 1: 9,27 m/s, group 2: 10,36 m/s, group 3: 11,11 m/s. Compared to the control group the SI of the group 2 and group 3 was significantly higher ($p<0,001$ and $p=0,013$, respectively). After adjustment for age the difference between the control and the third group (GFR: 15–60 ml/min) remained significant ($p=0,026$). SI among patients having zero or only one metabolic risk factor was 9,13 m/s in contrast to patients with two or more risk factors (SI: 10,44 m/s; $p=0,006$).

Investigating the stiffness one by one the SI of hypertensive vs. non-hypertensive patients was 10,42±2,64 m/s vs. 9,04±1,58 m/s, ($p=0,008$); SI of dyslipidemic vs. non-dyslipidemic patients was 10,47±2,72 m/s vs. 9,27±1,71 m/s, ($p=0,026$). There were no significant difference between SI merits according to the diabetes or IGT and to the obesity. Univariate linear regression analysis found that factors associated with SI were age, hypertension, GFR, dyslipidaemia. Only age and hypertension were independently associated with increased SI by multiple regression analysis.

Conclusions. In IgA nephropathy patients the stiffness index is higher than in nonrenal patients. SI inversely correlates with the renal function in IgA nephropathy. The arterial stiffness can be increased in patients having near normal renal function. In metabolic syndrome arterial stiffness may be enhanced. Among risk factors the hypertension may be the predominant parameter.

Key-words: arterial stiffness, stiffness index, metabolic syndrome, IgA nephropathy

BEVEZETÉS

Krónikus vesebetegségben a szív-érrendszeri szövődmények képezik a halálozás legfőbb okát (1, 2). Epidemiológiai vizsgálatok nyomán valószínű, hogy ezen betegekben az emelkedett mortalitás egyik jelentős előidézője az artériás érfal komplex strukturális elváltozása lehet, mely érinti az intimát és a mediát egyaránt. A megvastagodott kalcifikálódó intima, továbbá a simaizom-hypertrophia, elasztikus degeneratio és fibrosis egyaránt az artériás érfal tágulékonyosságának csökkenéséhez vezet (3, 4). Ennek következtében a pulzushullám terjedési sebessége megnő. A terjedési sebességet (pulse wave velocity, PWV) megfelelő műszerekkel könnyen lehet mérni, és ez az artériás érfalmerevségnek széles körben használt paramétere (1,5-7). Jelentősége abban van, hogy klinikai tünetek nélküli érfali elváltozásokat detektálhat, valamint prognózist mondhat kardiológiai és nephrológiai kórképekben egyaránt.

A digitális pulzusvolumen (digital volume pulse, DVP) mérése egy olyan lehetséges noninvaszív módszer, mellyel következtethetünk a PWV-re. A módszer lényege, hogy az ujjbegy fényáteresztésének változását lehet detektálni. Egy szív cikluson belül két hullámot lehet megkülönböztetni: egy

korai systolésat, mely a pulzushullám előrefelé történő mozgását képviseli, és egy másodikat, mely a perifériáról verődik vissza. A két hullámcsúcs viszonyát elemezve következtethetünk az érfalmerevségre: minél hamarabb észleljük a második peak-et, annál melegebb az artériás érrendszer, és annál nagyobb az ún. stiffness-index (SI) értéke (8, 9).

Az IgA-nephropathia a leggyakoribb primer glomerulonephritiszerte a világon (10). Kimenetele sokszor benignus, azonban a betegek többségénél a vesefunkció lassú romlására lehet számítani és az esetek közel 30%-ában 20 év alatt végstádiumú veselégtelenség alakul ki (11). A betegség kialakulásának pontos patomechanizmusa még ma sem ismert. Emellett számos tanulmányban vizsgálták a betegség kimenetelét meghatározó kockázati tényezőket is. A vese szövettani elváltozásai, a proteinuria mértéke és a betegség felismerésekor észlelt vesefunkció mellett a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok befolyásoló szerepe is felmerült.

Korábbi tanulmányok egyértelmű összefüggést találtak az előremet, végstádiumú veselégtelenség, a pulzushullám terjedési sebessége, valamint a cardiovascularis morbiditás és mortalitás között (2, 4, 7, 8, 12-14). Az erek kalcifikációja és a megnöve-

kedett stiffness szoros összefüggést mutat (15). Kevés adat áll rendelkezésre azonban az érfalmerevség alakulásáról olyan vesebetegekben, akik enyhe, vagy mérsékelt fokú vesefunkciós károsodással bírnak (16, 17).

Jól ismert, hogy a metabolicus szindróma (MetS) jelenléte a cardiovascularis betegségek legfontosabb rizikófaktorra. A MetS-t több abnormalitás együttes előfordulása jellemzi (mint pl. az inzulinrezisztencia, következményes csökkent glükóztolerancia vagy 2-es típusú diabetes, obesitas, hypertonia, dyslipidaemia). A MetS alkotói önmagukban és egyenként is szerepet játszhatnak az erek atheroscleroticus károsodásában és fokozhatják az érfalmerevséget (18).

Krónikus IgA-nephropathiában nem áll rendelkezésre adat az érelváltozásokról. Tanulmányunkban arra kerestük a választ, hogy van-e kapcsolat az érelváltozások súlyossága, a vesefunkció és a metabolicus paraméterek között.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Ezen keresztmetszeti vizsgálatba 2004. januárja és 2005. novembere között 105 biospiával igazolt, végstádiumú veselégtelenségben még nem szenvedő IgA-nephropathiás beteget vontunk be (68 férfi, 37 nő, átlagéletkor: 45±11 év). Valamennyien a klinika gondozott betegek voltak. Azon betegeket, akik akut betegségben szenvedtek, beleértve az infekciót, instabil coronariabetegséget, jelentősen emelkedett és nem kellően kontrollált vérnyomást (RR>180/110 Hgmm), felborult szénhidrát-háztartást, nem vontuk be tanulmányunkba. További kizárási kritérium volt a nem stabil sinus ritmus, pitvarfibrillatio, supra-ventricularis vagy ventricularis extrasystole tevékenység. A betegek dokumentációjában rögzítettük és értékeltük a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorokat (életkor, nem, dohányzás, hypertonia, diabetes, dyslipidaemia, obesitas). Kiemelt figyelmet szenteltünk a metabolicus paramétereknek. Hypertóniásnak akkor tartottuk a beteget, ha ez irányú anamnézise pozitív volt, emiatt kezelésben része-

sült, vagy 24 órás ABPM során az átlagvérnyomása a 130/80 Hgmm-t meghaladta. Szénhidrát-anyagcsere-zavarának tekintettük az ismert diabetest, csökkent glükóztoleranciát (OGTT során a kétórás vércukorérték $\geq 7,8$ mmol/l-t) vagy emelkedett éhgyomri vércukorszintet (éhomiai vércukor $\geq 6,1$ mmol/l). Meghatároztuk a body mass indexet (testtömeg/testmagasság négyzete). Obesitást vélelmeztünk, ha a body mass index a 30 kg/m^2 -t meghaladta. Dyslipidaemiásnak tartottuk a beteget, ha a szérumban a HDL-C kisebb volt $0,9 \text{ mmol/l}$ -nél (férfi), $1,0 \text{ mmol/l}$ -nél (nő), és/vagy a trigliceridszint meghaladta az $1,7 \text{ mmol/l}$ -t. A metabolicus szindrómát a WHO ajánlás kritériumait figyelembe véve definiáltuk (103). A betegek gyűjtött vizeletmintájából határoztuk meg a 24 órás fehérjeürítést. A vérvételek éhgyomorral, reggel 7 és 9 óra között történtek, legalább 12 óráz éhezést követően. A szérumkreatinin meghatározása módosított Jaffe-módszerrel történt. A vesefunkciót a GFR-rel jellemeztük, értékét ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ -ben adtuk meg, meghatározása a Cockcroft–Gault-formula alapján történt (10). A kontrollcsoportba ($n=35$) azok a cardiovascularis státus felmérésére ergometriás laboratóriumunkba irányított személyek tartoztak, akik vesebetegségben nem szenvedtek.

A beteget a National Kidney Foundation Work Group ajánlása nyomán (19) vesefunkciójuk alapján három csoportra osztottuk: 1. csoport: (GFR ≥ 90 ml/min, krónikus vesebetegség – CKD 1 stádium, $n=45$); 2. csoport: (GFR $60\text{--}89$ ml/min, CKD 2. stádium, $n=37$); 3. csoport: (GFR $15\text{--}60$ ml/min, CKD 3–4 stádium, $n=23$). Mivel kíváncsiak voltunk arra is, hogy amikor a vesefunkció IgA-NP-ben még normális, vannak-e fokozott érfalmerevségre utaló jelek, ezért egy kontrollcsoportot állítottunk össze ($n=35$). Ennek a nem vesebeteg csoportnak a tagjait cardiovascularis státus felmérésére irányították ergometriás laboratóriumunkba háziorvosok, vagy kardiológiai konzílium javaslatára került sor a vizsgálatra.

ABPM-VIZSGÁLAT

Minden betegnél 24 órás ABPM-vizsgálat is történt (ABPM-IV, Meditech). Nappali időszakban (6-22 óráig) 20 percenként, éjjel 30 percenként történtek a mérések, melynek során értékeltük a 24 órás systolés és diastolés átlagvérnyomást, pulzusnyomást, valamint átlagfrekvenciájukat. A monitorozás alatt a betegek szokványos gyógyszereiket szedték és szokványos tevékenységüket végezték.

DVP-MEGHATÁROZÁS

Az artériás érfalmerevség vizsgálatát Pulse Trace system segítségével végeztük (Micro Medical, Gillingham, Kent, UK). A vizsgálat során a domináns kéz mutatóujjára elhelyezett infravörös egység segítségével ún. fotopletizmográfiával történt a DVP felvétele, és ennek alapján az SI meghatározása: a testmagasságot viszonyítottuk az előremenő és visszaverődő pulzushullámok csúcseinak időkülönbségéhez: $SI \text{ (m/s)} = \text{testmagasság} / \Delta t$. Irodalmi

adatok szerint az eredmény kiválóan korrelál a centrális, aortában mérhető pulzushullám-sebességgel (20, 21). A vizsgálatok azonos napszakban, késő délelőtti órákban történtek. Megkértük a betegeket, hogy előtte 3-4 órával könnyű reggelit fogyasszanak, aznap kávé ne igyanak és ne dohányozzanak, szokásos reggeli gyógyszereiket vegyék be. A vizsgálatot megelőzően legalább 10 percet nyugalomban töltöttek. Megfelelő kalibrálást követően ülő testhelyzetben végeztük a méréseket. A készülék 30 másodpercen keresztül felvett pulzushullámokat átlagolt. A méréseket négy alkalommal megismételtük. A szélső értékek kiesését követően a maradék hármat átlagoltuk, az SI értékét m/s-ban adtuk meg.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

Az összes érték kifejezése átlag \pm SD formában történt, hacsak nem jeleztük másképp. A különböző vesefunkciójú betegek és a kontrollcsoport klinikai paramétereit közti különbséget varian-

1. táblázat

Betegeink főbb klinikai adatai

	1. csoport n=45	2. csoport n=37	3. csoport n=23	Kontroll n=35
Férfi n (%)	30 (67)	24 (65)	16 (70)	21 (60)
Kor ^{a,b}	38 \pm 11	49 \pm 9	51 \pm 12	43 \pm 12
Hypertonia n (%) ^{a,b,d}	25 (56)	29 (78)	21 (91)	20 (57)
Systolés RR (Hgmm, ABPM)	120 \pm 11	125 \pm 15	127 \pm 18	126 \pm 11
Diastolés RR (Hgmm, ABPM)	72 \pm 9	75 \pm 8	76 \pm 8	76 \pm 9
ABPM pulzusnyomás (Hgmm)	48 \pm 7	49 \pm 9	51 \pm 16	50 \pm 8
BMI (kg/m^2)	26,7 \pm 5,0	26,6 \pm 4,5	27,6 \pm 4,1	27,3 \pm 5,2
Dyslipidaemia n (%) [*]	27 (59)	25 (66)	18 (78)	12 (34)
Szénhidrát-anyagcsere-zavar n (%)	9 (20)	11 (30)	7 (30)	12 (34)
ISZB n(%)	8 (18)	8 (22)	5 (22)	6 (17)
GFR (ml/min) ^{a,b,c,d}	116 \pm 18	74 \pm 8	39 \pm 17	106 \pm 18
ACEi-t szedő /ARB n (%) [*]	15 (33)	33 (89)	18 (78)	12 (34)
Ca-antagonistát szedő n (%) [*]	5 (11)	13 (35)	8 (35)	5 (14)
Béta-blokkolót szedő n (%)	10 (22)	9 (24)	9 (39)	13 (37)
Statint szedő n (%) [*]	9 (20)	13 (34)	13 (57)	4 (11)

^a $p < 0,05$ 1. vs. 2. csoport

^b $p < 0,05$ 1. vs. 3. csoport

^c $p < 0,05$ 2. vs. 3. csoport

^d $p < 0,05$ kontrollcsoport vs. 2. és 3. csoport

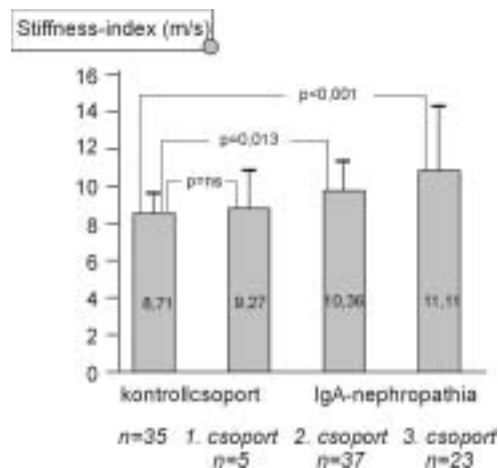
^{*} chi négyzet teszt $p < 0,05$

ciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk. A kategorikus változók esetében Chi-négyzet-próbát alkalmaztunk. A vese-funkció és a stiffness-index közti kapcsolatot korrelációanalízissel értékeltük. Uni- és multivariancia-analízissel kutattuk a vesebetegeknél a stiffness-indexet befolyásoló független paramétereket. $P < 0,05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A számításokat SPSS programcsomag 13.0 verziója segítségével végeztük.

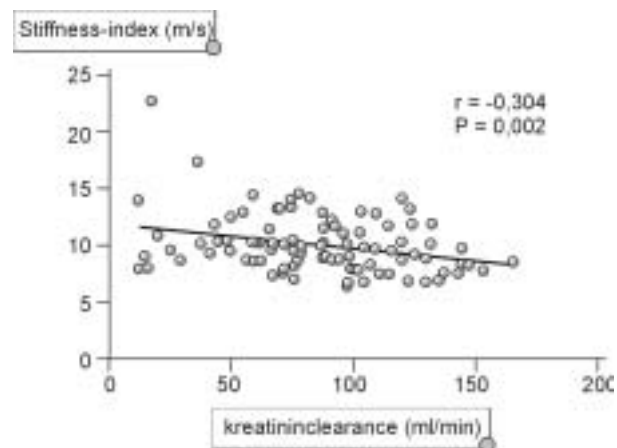
EREDMÉNYEK

Az IgA-NP-s betegek főbb adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az egyes csoportok nemenkénti eloszlása hasonló volt. A beszűkült vese-funkciójú 2. és 3. csoport tagjainak átlagos életkora magasabb volt a jó vese-funkciójú és a kontrollcsoportnál. Mindegyik csoportban jelentős számban voltak hypertoniás, illetve diabetéses vagy csökkent glükóztoleranciás betegek. A szénhidrát-anyagszerezavar előfordulásának tekintetében az egyes csoportok szignifikánsan nem különböztek. A beszűkült vese-funkciójú betegek között több volt a hypertoniás. A betegek túlnyomó többsége mindegyik csoportban szedett legalább egyfajta antihypertensívumot. Gyógyszerezés tekintetében szignifikáns különbség az ACEi/ARB és a Ca-antagonisták esetében volt: a csökkent vese-funkciójú 2. és 3. csoport betegek nagyobb arányban szedték ezen gyógyszereket a normál vese-funkciójú csoportok betegeihez képest. Az ABPM-mel mért systolés, diastolés átlagvérnyomás és a pulzusnyomás is hasonló volt az egyes csoportokban.

A stiffness-indexek tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a nem vesebeteg kontroll- és a jelentős vesekárosodással bíró (CKD 3-4 csoport) IgA-nephropathiás betegek között (kontroll: $8,71 \pm 1,74$ m/s vs. 3. csoport: $11,11 \pm 3,41$ m/s; $p < 0,001$), valamint a kontroll- és az enyhén beszűkült vese-funkciójú betegeket tartalmazó 2. csoport között ($8,71 \pm 1,74$ m/s vs. $10,36 \pm 2,07$ m/s; $p = 0,013$). A különbség a kontrollcsoport és a 3. csoport között az életkorra történt korrigálást követően is szignifikáns



1. ábra. A stiffness-index a kontroll és az egyes vesebeteg csoportokban



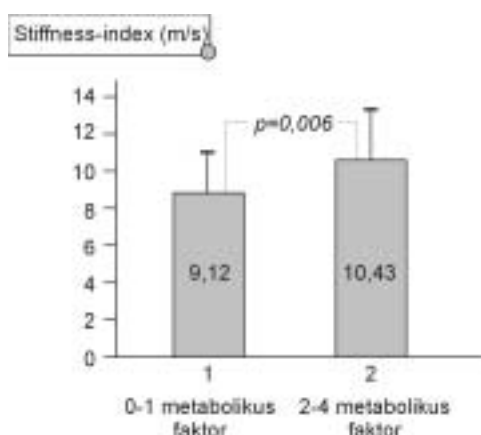
2. ábra. A stiffness-index és a vese-funkció közötti korreláció

maradt ($p = 0,026$). Nem volt statisztikailag értékelhető különbség ugyanakkor a kontroll és a normális veseműködésű 1. csoport között ($8,71 \pm 1,74$ m/s vs. $9,27 \pm 1,28$ m/s, $p = ns$) (1. ábra). A 105 vesebeteg esetében elvégzett korrelációanalízis életkorra illetve is szignifikáns negatív összefüggést igazolt a GFR és a stiffness-index között: $r = -0,304$; $p = 0,002$; 2. ábra).

Komplett MetS a 105 vesebetegből 29-nél volt megállapítható (27,6%). A MetS betegek átlagos stiffness-indexe ($10,65 \pm 3,31$ m/s) magasabb volt, mint a nem MetS személyeké ($9,83 \pm 2,06$ m/s), de a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,331$). A főbb metabolikus paramétereket ugyanakkor külön-külön is értékeltük (hypertonia, szénhidrát-anyagszerezavar, dyslipidaemia, obesitas). Azt találtuk, hogy azok a betegek, akik a fenti paraméterek közül

legalább kettővel bírtak, a stiffness indexük szignifikánsan magasabb volt, mint azoké, akiknek nem volt vagy csak egy ($10,44$ m/s vs. $9,13$ m/s; $p = 0,006$, 3. ábra). Megvizsgáltuk az egyes paraméterek összefüggését külön-külön is a SI-vel. Ennek során azt találtuk, hogy a hypertonia, valamint a dyslipidaemia azok, melyek statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutatnak a stiffness-indexszel, a CH anyagszerezavar, valamint az obesitas nem mutatott szignifikáns összefüggést az érfalmerevséggel (2. táblázat).

Összesen 11 olyan faktort vizsgáltunk univariációs regressziós modellel, melyek összefüggésben állhatnak az érfalmerevséggel (nem, életkor, dohányzás, hypertonia, CH anyagszerezavar, szívfrekvencia, dyslipidaemia, BMI, GFR, hemoglobinszint, proteinuria). A stiffness-index értékét szignifikánsan befolyásoló változók



3. ábra. A stiffness-index a metabolicus faktorok* számának függvényében

2. táblázat

Az egyes metabolicus paraméterek összefüggése a stiffness-szel

Metabolicus paraméterek	SI (m/s ± standard deviáció)	P érték
Hypertoniás	10,42±2,64	0,008
Nem hypertoniás	9,04±1,58	
Szénhidrát-anyagcsere-zavar van	10,65±3,31	0,331
Szénhidrát-anyagcsere-zavar nincs	9,83±2,06	
Obesitas van	10,54±3,25	0,467
Obesitas nincs	9,90±2,16	
Dyslipidaemia van	10,47±2,72	0,026
Dyslipidaemia nincs	9,27±1,71	

voltak: a beteg életkora, hypertonia, a GFR és a dyslipidaemia. Multivariancia-analízissel az SI értékét függetlenül meghatározó paraméternek a betegek életkora, valamint a hypertonia bizonyult (3. táblázat). A hypertonia esetében a pácienseket felosztottuk nem hypertoniásokra, jól kezelt hypertoniásokra (RR átlag az ABPM-en

≤130/80 Hgmm) és nem jól kezelt hypertoniásokra (RR átlag >130/80 Hgmm). A nem jól kezelt csoport stiffness-indexe (11,32±3,13 m/s) szignifikánsan magasabb volt, mint a normotensiosaké (8,81±1,41 m/s, p=0,001), ill. a jól beállított hypertoniásoké (9,75±1,95 m/s, p=0,044, 4. ábra).

3. táblázat

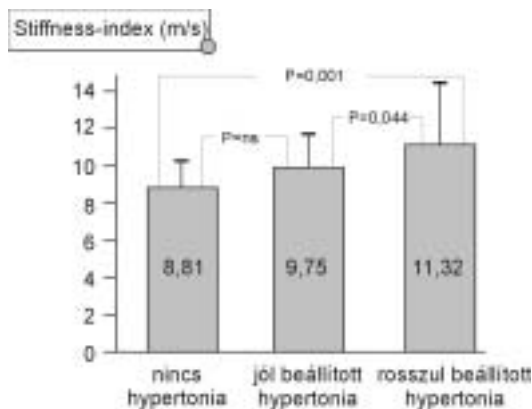
A stiffness-index értékét szignifikánsan befolyásoló paraméterek

Változók	Univariancia-analízis		Multivariancia-analízis	
	R2	p	β	p
A beteg neme	0,019	0,106	–	–
Életkor	0,366	<0,001	0,581	<0,001
Dohányzás	0,002	0,719	–	–
Hypertonia	0,115	<0,001	-0,229	0,029
Szénhidrát-anyagcsere-zavar	0,016	0,197	–	–
Szívfrekvencia	0,018	0,188	–	–
Dyslipidaemia	0,052	0,019	0,125	0,184
Body mass index	0,010	0,333	–	–
GFR	0,096	0,003	0,023	0,804
Hemoglobin	0,001	0,805	–	–
Proteinuria	0,004	0,546	–	–

MEGBESZÉLÉS

Krónikus vesebetegségekben az athero- és arteriosclerosis már igen korán elkezdődhet, mielőtt még a manifest veseelégtelenség klinikai tünetei kialakulnának. Egyértelműen megállapítható, hogy uraemiában fokozott az érfalmerevség. Blacher és mtsai igazolták, hogy végstádiumú veseelégtelenségben a megnövekedett stiffness szoros független prediktora mind a cardiovascularis, mind az ösztörtalatlásnak (2). Az érfalmerevség azonban más tényezőkkel is összefüggést mutat. Bizonyosnak tűnik, hogy az életkor előrehaladtával a stiffness nő (2, 8, 12, 16, 22-24). Ez a folyamat Waddel és mtsai adatai szerint nőkben talán még kifejezettebb (25). Adatok vannak a diabetes, a systolés vérnyomás, az artériás középnyomás, a pulzusnyomás és a microalbuminuria stiffnesssel való szoros összefüggéséről (12, 25, 26, 28). Weber és mtsai újabb adatai szerint az artériás pulzushullám reflexióinak prognosztikai jelentősége van percutan coronaria intervención átesett betegek esetében: a megnövekedett augmentációs index magasabb halálozással, új myocardialis infarctussal és restenosis rátával, mint közös elsőleges végponttal járt a két éves követés során (29).

Az általunk alkalmazott vizsgálmódszerrel a SIDVP értéket határoztuk meg. Ez a nagy- és kiserek állapotáról egyaránt tájékoztat, mintegy „kompozit” eredményt adva, melyet nemcsak a nagy artériák rugalmassága, hanem a perifériáról visszaverődő hullám sebessége is befolyásol. Vizsgáltunk elsőként mérte fel IgA-nephropathiában az érfalmerevség alakulását a DVP módszer segítségével. IgA-nephropathiában szenvedő betegek adatai arra utalnak, hogy vesebetegségben nem szenvedő kontrollcsoporttal összehasonlítva a CKD 2 és CKD 3-4 stádiumú csoportnak is szignifikánsan magasabb volt az SI értéke (1. ábra), tehát már a veseműködés kismértékű beszűkülésével párhuzamosan (GFR: 60–89 ml/min) az érfalmerevség, és így a nagy- és kiserek scleroticus elváltozása fokozódik IgA-nephropathiában. Eredményeink hasonló-



4. ábra. Stiffness-index a vérnyomás függvényében

ak Wang és mtsai megfigyeléseihez, ők azonban nem homogén betegcsoportban, és más módszerrel – applanációs tonometriával – vizsgálta az érfalmerevséget, továbbá a krónikus glomerulonephritises betegeknek az aránya kevesebb volt 20%-nál (16). Ismert, hogy az életkor emelkedésével az érfalmerevség fokozódik. Adataink alapján a stiffness a creatinin clearance 60 ml/min alá csökkenése esetén már szignifikánsan emelkedik. Ez a változás az életkortól függetlennek bizonyult.

Blacher és mtsai 1999-ben arra a megállapításra jutottak, hogy végstádiumú veseelégtelenségben a PWV-vel jellemzett megnövekedett aortamerevség, valamint az életkor a két legerősebb prediktora az össz- és cardiovascularis halálzásnak (2). Nem egységes azonban az irodalom annak megítélésében, hogy további tényezők függetlenül befolyásolják-e az arteriális érfalmerevséget; leggyakrabban a systolés vérnyomás, arteriális középnyomás, pulzusnyomás, szívfrekvencia, a végstádiumú vesebetegség, illetve a diabetes szerepe merül fel ilyen tekintetben (16, 30). A korai arteriális érfalmerevség kialakulásában a metabolikus paraméterek is szerepet játszhatnak. A metabolikus szindróma főbb komponenseinek előfordulását elemelve IgA NP betegekben azt találtuk, hogy azokban a betegekben, akik 0 vagy csak 1 ilyen kóros paraméterrel bírtak, a SI szignifikánsan alacsonyabb volt. Ez arra utal, hogy a komplex formában kifejlődő metabolikus tünetegyüttes jelentősebb szerepet játszik,

mint az egyes tényezők külön-külön az IgA nephropathiások érfalváltozásainak progressziójában. Egyenként elemelve a főbb paramétereket azt találtuk, hogy a hypertonia, illetve a dyslipidaemia azon tényezők, mely szignifikánsan növelik a SI értékét, az obesitas, illetve a szénhidrát-anyagcsereszavar kevésbé fontos szerepet játszanak külön-külön (2. táblázat).

Vizsgálatunkban az univariációs modellt alkalmazva szorosnak tűnik a kapcsolat IgA-nephropathiás betegekben az SI, valamint a beteg életkora, hypertoniája, becsült GFR-je, a dyslipidaemia, valamint a halmozottan előforduló rizikófaktorok között. Multivariancia-analízissel vizsgálva ezen tényezőket az életkor mellett a hypertonia mutatkozott olyan független változóként, mely szoros kapcsolatban van az SI-vel (3. táblázat). Eredményeink megerősítik Czernichow adatait, aki a MetS komponensei közül a hypertoniát találta az érfalmerevséget leginkább meghatározó tényezőnek (31).

A hypertonia tekintetében fontosnak tűnik az, hogy a páciens vérnyomása kellően kontrollált-e. Ismert, hogy az IgA-NP progresszióját nem csak a hypertonia megléte, hanem kezelésének hatékonysága is befolyásolhatja (32). Nem meglepő, hogy vizsgálatunk azt bizonyította, hogy a rosszul beállított hypertonia fokozott érfalmerevséggel jár együtt. Ez a tény kiemeli a jó vérnyomáskontroll jelentőségét IgA NP-ban.

Vesebetegek – érthető módon – jóval nagyobb arányban részesültek

RAS-gátló kezelésben, továbbá dyslipidaemiájuk gyakoribb volt miatt statin terápiában, mint a nem vesebeteg kontrollok. Számos közlemény foglalkozik bizonyos gyógyszerek érfalmerevségre gyakorolt hatásával. Irodalmi adatok szerint azok a gyógyszerek, melyek a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésére hatnak (ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blockolók, aldoszteronantagonisták), továbbá a statinok csökkentik az arteriális érfalmerevséget (33-37). Felmerül a kérdés, hogy a bázisgyógyszerként alkalmazott ACE-inhibitor vagy ARB jelentős szerepet játszik-e az érfalmerevség csökkentésében. Jelen – ebből a szempontból kis esetszámnak tekinthető – vizsgálatunk erre pontos választ nem tud adni. De adataink arra utalnak, hogy hiába szednek a beszűkült vesefunkciójú IgA-nephropathiások nagyobb arányban ACE-inhibitor, vagy ARB-t, illetve hiába részesültek ugyanezen csoportok betegek nagyobb arányban statin terápiában, úgy tűnik, nem képesek ezek a gyógyszerek kivédeni a fokozódó érfalmerevséget (1. táblázat).

Adataink arra utalnak, hogy az érfalmerevség IgA NP-ban már a vesebetegség korai stádiumában (CKD2) kialakul, mely részben per se felelős lehet a további vesefunkció romlásért. Az érfalmerevség összefüggése egyes metabolikus paraméterekkel – elsősorban a dyslipidaemiával és főleg a hypertoniával azt jelzi, hogy ezen eltérések minél korábbi korrekciója – az ún. „komplex vesevédelem” – jelentős szerepet játszhat az IgA-NP betegek kezelésében. További vizsgálatok látszanak indokoltnak annak tisztázására, hogy a metabolikus paraméterek, az érfalmerevség és a vesefunkció csökkenésének összefüggése mennyire specifikus IgA NP-ra és milyen gyakorisággal fordul elő a korai érfalmerevség más patomechanizmusú krónikus vesebetegségben is. Tisztázásra szorul az a kérdés is, hogy melyik érfaltágulókonyóságot mérő módszer a leghasználhatóbb krónikus vesebetegek arteriosclerosisának megítélésére (38).

IRODALOM

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119.
2. Blacher J, Guerin AP, Pannier B., Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99:2434-2439.
3. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731-1740.
4. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F: Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uraemia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005; 14:525-531.
5. Tsai W-C, Chen JY, Wang M-C et al: Association of risk factors with increased pulse wave velocity detected by a novel method using dual-channel photoplethysmography. *Am J Hypertens* 2005; 18:1118-1122.
6. Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, Hamilton SE, Dart AM, Watts GF: Assessment of central and peripheral arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2005; 18:249-260.
7. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y et al: Arterial stiffness in predialysis patients with uraemia. *Kidney Int* 2004; 65:936-943.
8. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ: The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003; 16:467-472.
9. Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A et al.: Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:456-463.
10. D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64:709-727.
11. Floege J, Freehally J. IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2395-2403.
12. Beerenhout CM, Konings CJAM, Dammers R et al: Determinants of arterial distensibility in patients with renal failure. *Nephron Physiol* 2003; 95:43-48.
13. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA: Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:965-977.
14. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103:987-992.
15. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA: Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004; 65:1790-1794.
16. Wang M-C, Tsai W-C, Chen J-Y, Huang J-J: Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:494-501.
17. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot et al: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:350-357.
18. Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets J-B et al: Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* 2006; 186:345-353.
19. Johnson C.A., Levey A.S., Coresh J. et al: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. definition, disease stages, evaluation, treatment and risk factors. *Am Fam Physician* 2004; 70:869-876.
20. Chowienczyk, PJ, Kelly RP, MacCallum H et al: Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2007-2014.
21. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ: The vascular impact of aging and vasoactive drugs: Comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003; 16:467-472.
22. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M et al: Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivate of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998; 32:365-370.
23. Allen J, Murray A: Age-related changes in peripheral pulse timing characteristics at the ears, fingers and toes. *J Hum Hypertens* 2002;16:711-717.
24. Tao J, Jin Y-F, Yang Z et al: Reduced arterial elasticity is associated with endothelial dysfunction in persons of advancing age. *Am J Hypertens* 2004; 17:654-659.
25. Waddell TK, Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD Kingwell BA: Women exhibit a greater age related increase in proximal aortic stiffness than men. *J Hypertens* 2001; 19:2205-2212.
26. Hashimoto H, Chonan K, Aoki Y et al: Pulse wave velocity and the second derivate of the finger plethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. *J. Hypertens* 2002; 20:2341-2343.
27. Mule G, Cottone S, Vadala A et al: Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004; 256:22-29.
28. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME: Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001; 14:91-97.
29. Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al: Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26:2657-2663.
30. Benetos A, Waeber B, Izzo J et al: Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: Clinical applications. *Am J Hypertens* 2002; 15:1101-1108.
31. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J et al: Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: A predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005; 18:1154-1160.
32. Nagy J, Kovács T, Wittmann I: Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1533-1539.

33. Neutel JM, Smith DHG, Weber MA: Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. *Am J Hypertens* 2004; 17:37-42.
 34. Lacourciere Y, Belliveau R, Conter HS et al: Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol* 2004; 20:795-799.
 35. Mahmud A, Feely J: Arterial stiffness and the rennin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5:102-108.
 36. Garg JP, Ellis R, Elliott WJ et al: Angiotensin receptor blockade and arterial compliance in chronic kidney disease: A pilot study. *Am J Nephrol* 2005; 25:393-399.
 37. Matsuo T, Iwade K, Hirata N et al: Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart Vessels* 2005; 20:8-12.
 38. Tislér A, Fekete Cs.B, Othmane TH, Egresits J, Kiss I: Az érfali tágulékenység méréseinek gyakorlata és klinikai jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia* 2005; 9:157-164.
-

Húgyúti infekciós gyermekek gondozása során szerzett tapasztalatok

Experiences during the care of children with urinary tract infection

Károly Éva

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház – Szolnok

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):85–90.

ÖSSZEFOGLALÁS Szerző a Szolnok Megyei Kórház Gyermeosztályán a gyermeknefrológiai szakrendelés keretében húgyúti fertőzéssel (UTI) gondozott gyermekek kezelése, gondozása során szerzett tapasztalatokat ismerteti.

Célkitűzés. A vizsgálat célja a húgyúti fertőzésben szenvedő gyermekek demográfiai valamint klinikai adatainak ismertetése – beleértve a húgyúti malformációk fennálltát, a parenchymahegesedés kialakulását és az alkalmazott terápiát.

Betegek, módszerek. 103 beteg adatainak feldolgozása során a következő szempontok figyelembevétele történt: a vesicoureteralis refluxszal (VUR) való szövődés, nemi megoszlás, átlagéletkor, követési idő, a gondozás kezdete, familiáris érintettség, veseparenchyma-laesio előfordulása. A VUR-os csoportnál a reflux lokalizációja, fokozata, valamint a kezelés, gondozás kerül ismertetésre.

Eredmények. Veseparenchyma-érintettség igazolódott a 103 beteg 38,8%-ban, kiugróan magas és csaknem azonos a súlyos (IV-V fokú) VUR-nál (76%) és a 3 vagy több pyelonephritisen (PN) átesett gyermekeknél (62,9%). A vesehegek megjelenése hasonló prevalenciájú a UTI-s, nem VUR-os (19%) és az enyhe-közepes (I-III fokú) VUR-osok (27%) között.

Megbeszélés. A gyermeknefrológiai gondozás során a húgyúti infekciós gyermekek minél korábbi felismerésére, hatásos kezelésére törekszünk, a megfelelő algoritmus szerinti kivizsgálásra, majd a körültekintő gondozásra, mellyel a késői szövődmények, a vesekárosodás létrejöttének megelőzését reméljük.

Kulcsszavak: húgyúti infekció (UTI), akut pyelonephritis (APN), reflux nephropathia (RN), mictiós cystourethrographia (MCU), vesicourethralis reflux (VUR)

SUMMARY *Introduction.* Here we present our experiences during the treatment and care of children with urinary tract infection (UTI) at the pediatric nephrology outpatient unit of Pediatric Department at Szolnok County Hospital.

Objectives. The goal of the examination is recite the demographic data of the children with urinary tract infection and clinical data including the presence of urinary malformations, the development of parenchymal scarring and the used therapy.

Patients and Methods. Clinical data of 103 patients were collected and assessed as follows: association with vesicoureteral reflux (VUR), sex ratio, medium age, the time of follow-up, the start of the care and the familiar involvement. With the reference to the VUR group the reflux localisation and the degree respectively the treatment and the care are described.

Results. The renal parenchyma is affected 38,8% of the cases, very high among the children with high-grade VUR (IV-V grade) and in children with 3 or more pyelonephritises (62,9%). The occurrence of the renal scars has a similar prevalence among the children with UTI without VUR (19%) and those with low-grade VUR (I-III grade) (27%).

Conclusion. During the pediatric nephrologic follow-up we should try to diagnose the urinary tract infection as soon as possible to performed an effective treatment. Detailed examination according to an appropriate algorithm and a comprehensive care is also needed in the hope of prevention of later renal complications.

Key-words: urinary tract infection (UTI), acut pyelonephritis (APN), reflux nephropathy (RN), cystourethrography (MCU), vesicourethral Reflux (VUR)

Levelezési cím:

Dr. Károly Éva
Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza
Kórház – Szolnok
5000 Szolnok, Tószegi út 21.
e-mail: karoly.e.k@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Betegek és módszerek

Laboratóriumi eltérések

Képkalkulató vizsgálatok

Terápia

Követés, gondozás

Eredmények

Megbeszélés

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

SE Radiológiai Klinika, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét, Izotóplaborjában és az ország négy orvosegyeteme gyermeksebészetén (elsősorban SE, I. Sz. Gyermekklinika) dolgozó kollégáknak betegeink ellátásában nyújtott segítségükért. A statisztikai elemzéseket hálásan köszönöm Dr. Belgya Tamásnak (KFKI, Izotóp Intézet).

BEVEZETÉS

A húgyúti gyulladás gyakori betegség gyermekkorban, a hurutos betegségeket követően a második leggyakoribb csecsemő- és gyermekkori fertőzés. Húgyúti infekció (UTI) az első 6 életévben a leányok 8,4%-át, a fiúknak pedig az 1,7%-át érinti. Az első életévben fiúdominancia jellemző (1). Az akut pyelonephritist (APN), a lázzal járó húgyúti fertőzést követően a gyermekek harmadánál mutatható ki a veseparenchyma hegesezése (2).

A gyermekkori UTI-k gyakran összefüggnek különféle húgyúti rendellenességekkel. Leggyakoribb és legjellegzetesebb a vesicoureteralis refluxsal (VUR) való szövődés. A VUR retrograd vizeletáramlás a húgyhólyagból a vesemedence felé. Megjelenését az ureterovesicalis junctio anatómiai vagy funkcionális rendellenessége teszi lehetővé. Csecsemőkben, kisdedekben gyakrabban fordul elő, az életkor előrehaladtával spontán javulás, gyógyulás is megfigyelhető. A kórképet kb. 1 évszázada ismerjük, jelentőségére *Ransley* (3) eredményei hívták fel a figyelmet, melyek a következményként esetleg kialakuló vesehegesezésre, az ún. reflux nephropathia (RN) létrejöttére irányultak. A VUR prevalenciája húgyúti fertőzős gyermekekben irodalmi adatok alapján országunként és etnikumunként nagy szórást mutat: 7–85%. (4).

A gyermekkori húgyúti gyulladások jelentősége VUR-al vagy anélkül – az esetleges késői vesekárosodás kialakulásában van, mely felnőttkori hypertoniához, terhességi eclampsiához, hosszú távon pedig akár uraemiához is vezethet (5-7).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Tanulmányunkban a Jász-Nagykun Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház Gyermekosztályának gyermeknephrológiai szakrendelésén 2005-ben gondozott azon UTI-ben szenvedő gyermekek adatai kerültek feldolgozásra, akiknek a kivizsgálása során a VUR igazolása, illetve kizárása megtörtént.

LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK

UTI-t diagnosztizáltunk pyuria, szignifikáns bakteriuria együttes fennállásakor. Emelkedett gyulladási paraméterek esetén (magas fehérvérsejtszám, emelkedett vérszékélyedés, C-reaktív protein) akut pyelonephritist vélelmeztünk, és parenteralis, lehetőség szerinti célzott 8-14 napos antibiotikus kezelés történt, melyet 2-3 hétig per os otthoni terápiával folytattunk. Az APN kezelésére leginkább cephalosporin vagy aminoglikozid származékot használtunk.

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Minden betegnél hasi UH-vizsgálat történt, majd 4-6 héttel az akut pyelonephritist követően mictióis cystourethrographia (MCU) (8). MCU-t 1 éves életkor felett csak recidív infekció esetén végeztünk, illetve ha az UH-vizsgálat során VUR-ra utaló gyanújel (változó tágasságú pyelon, ureterectasia) észleltünk (9, 10). MCU-t végeztünk akkor is, ha indirekt radionukleid cystographia (mictióval kiegészített MAG-3 szcintigráfia) során VUR gyanúja felmerült. Az összes gyermeknél legalább egy alkalommal történt MCU (vagy mictióval kiegészített MAG-3 szcintigráfia) az esetleges VUR fennálltának igazolására vagy kizárására.

A VUR mértékének meghatározásához az International Reflux Study Group által elfogadott öt súlyossági fokozatot megkülönböztető rendszert alkalmaztuk (11).

Adataink feldolgozásánál az irodalomban elfogadott súlyos (IV-V. fokú) és enyhe-közepes (I-III. fokú) VUR minősítést használjuk.

TERÁPIA

Konzervatív. Enyhe – közepes fokú VUR-nál mindig, a súlyos fokú VUR-ok többségénél konzervatív terápiát kezdünk – folyamatos alacsony dózisú profilaxis: csecsemők, kisdedek esetén amoxicillin-klavulánsav, 2. generációs cephalosporinok, nagyobb

gyermekeknel: Nitrofurantoin, nalidixsav, ezt a kezelést legalább 1 évig folytattuk. Ezt követően a reflux fennálltát vagy gyógyulását MCU-val, az utóbbi időben pedig mictióval kiegészített MAG-3 szcintigráfias izotóp-vizsgálattal ellenőriztük. Vizeletellenőrzés 6 hetente, illetve minden lázas betegség esetén történt, melyben a háziorvosok segítségét kértük.

Sebészi beavatkozásokra (endoszkópos STING, SMING, SDING, ureter-neoimplantációk, nephrectomia, heminephrectomia) elsősorban a súlyos fokú VUR-os betegeknel, a folyamatos profilaxis mellett fellángoló infekció esetén, az évek alatt konzervatív terápiára nem gyógyuló, a rosszul kooperáló betegeknel az ország négy orvosegyetemének gyermekklinikáin került sor (12).

KÖVETÉS, GONDOZÁS

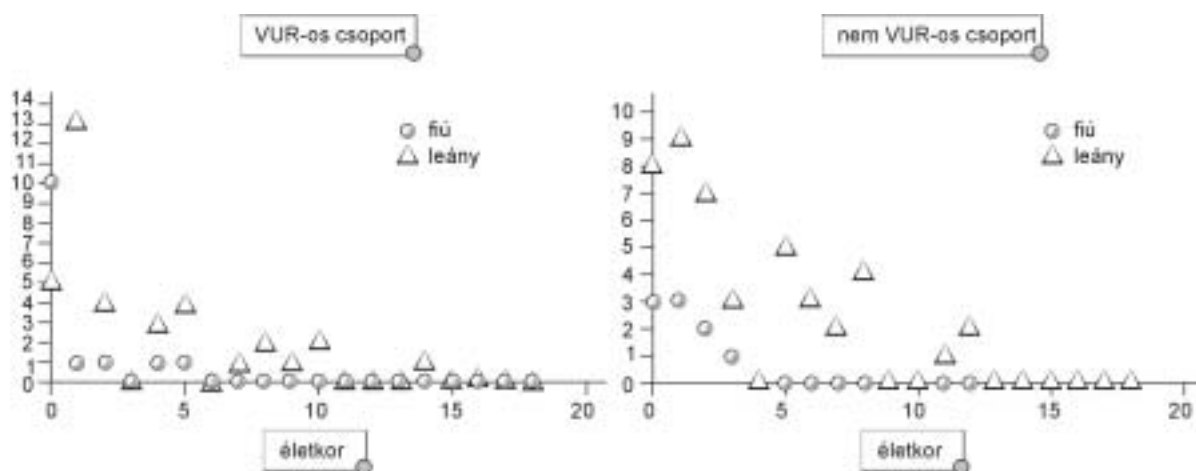
A vesehegesezés, parenchymalaesio kimutatására az akut gyulladás lezajlása után minimum 5 hónap elteltét követően került sor az aranyzabályként javasolt vizsgálat – Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) alkalmazásával (SE, Radiológiai Klinika, Bács-Kiskun Megyei Kórház Kecskemét) (13).

Gyógyult VUR esetén, valamint a VUR nélküli, de DMSA-n veseparenchyma-laesiot mutató eseteket évente képalkotó vizsgálati (UH) kontrollra kérjük, valamint szükség szerinti időszakonként DMSA-ellenőrzésre.

Valamennyi betegnél, akit kontrollra már nem hívunk vissza, javasoljuk, hogy minden lázas betegség esetén vizeletvizsgálat történjen.

EREDMÉNYEK

103 UTI-s gyermek adatait dolgoztuk fel, akiket az elmúlt év során kórházunk gyermeknephrológiai szakrendelésén gondoztunk. A 103 húgyúti infekción átesett páciensből a kivizsgálás során 50 gyermek bizonyult VUR-osnak (48,5%).



1. ábra. Az első UTI diagnosztizálásának (gondozás kezdete) időpontja

Gondozás kezdete:

VUR-os csoport

fiúk: 0,86 év (m: 1,16, t: 5)

leányok: 3,30 év (m: 1,6, t: 14)

Nem VUR-os csoport

fiúk: 1,11 év (m: 0,99, t: 3)

leányok: 3,54 év (m: 2, t: 12)

Nemi megoszlás: jelentős lánydominancia figyelhető meg, 81 lány (78%) és 22 fiú (22%) gondozottunk volt. A VUR-os csoportban a fiú/lány arány: 12/38 – (24%-76%) nem VUR-osok között pedig 10/43 (18%-82%).

Átlagéletkor: A 103 vizsgált beteg átlagéletkora: 7,31 év (medián: 6,99, terjedelem: 17). A fiúk átlagéletkora alacsonyabb: 6,43 év (m: 5,99, t: 17), lányok átlagéletkora: 7,56 év (m: 7,00, t: 17). A VUR-os csoportban is a fiúk fiatalabbak, a fiúk átlagéletkora: 8,42 év (m: 8, t: 16), lányoknál: 9,69 év (m: 10, t: 17). A nem VUR-os csoportban fiúk átlagéletkora: 3,33 év (m: 2,00, t: 10), lányok életkori átlaga: 5,81 év (m: 3,99, t: 15).

A gondozás kezdete: a korai életkorra tevődik (1. ábra).

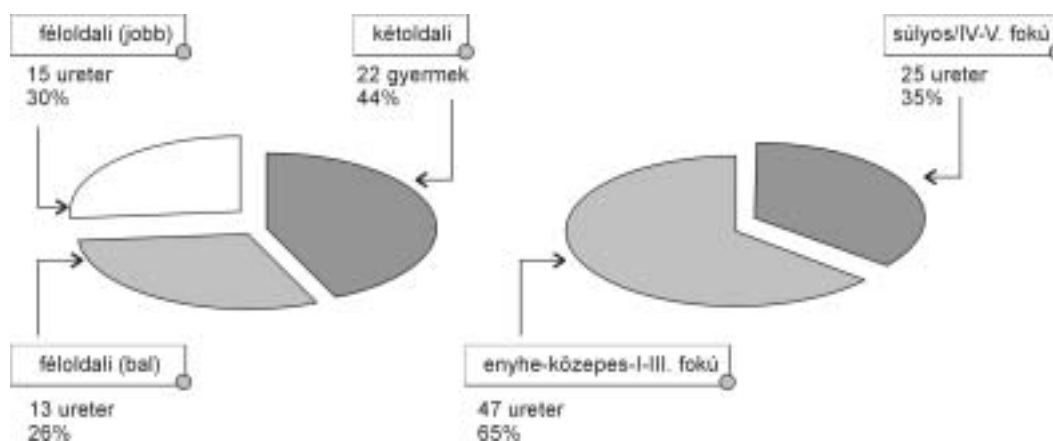
Összesen 56 esetben (54%) az első életévben diagnosztizáltuk az első húgyúti fertőzést, illetve VUR-t. A fiúkra vetítve ez még egyértelműbb: az összes fiúbeteg 81,8%-ánál (18 fiú) az első életévben belül jelentkezik az infekció. Ugyanakkor a fiúk és a lányok csoportját összehasonlítva, az életkor és a betegség kezdeti idejét tekintve a két csoport között nincs szignifikáns különbség, csupán tendenciáról beszélhetünk. 2 fiúnak in utero hydronephrosisa tudott volt, de az urodezinfekciálás ellenére infekció alakult ki, későbbiekben műtéti megoldás történt.

Familiáris érintettség: A VUR-os csoportban 3 gyermek testvére (ebből

egy iker) a nem VUR-os, UTI-s csoportban található. A szülők közül két anya gyakori húgyúti infekcióiról tud, egy vesekőbeteg, egy pedig ureterstricturával operált. Három apa kezelt daganatos beteg (herecarcinoma, szájüregi carcinoma, leukaemia).

A VUR-os csoportban kétoldali VUR volt 22 gyermeknél (44%-ban), 28 páciensnál féldoldali refluxot találtunk enyhe jobb oldali dominanciával (15/13). Összesen 72 ureter volt refluxos. Súlyos fokú (IV-V.) VUR 25 ureterben (34,7%), enyhe-közepes (I-III. fokú) pedig 47 (65,2%) ureterben volt, melyet az alábbi ábra mutat (2. ábra).

19 (38%) gyermeknél valamelyik ureterben IV-V. fokú VUR volt.



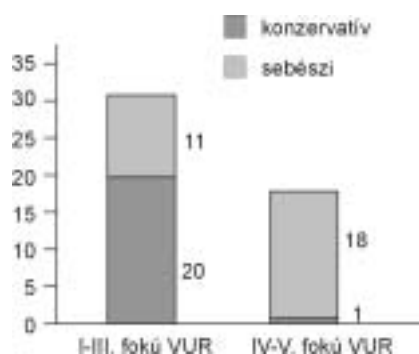
2. ábra. A VUR lokalizációja és súlyossága

VUR-on kívüli *egyéb húgyszervi anomáliák* aránya a VUR-os csoportban 24%-os (12 beteg), míg az UTI-s, nem VUR-osok között csak 9,4% (5 gyermek) (1. táblázat).

1. táblázat
Egyéb húgyszervi anomáliák

	VUR-os	Nem VUR-os
Pyelon duplex	7	1
Agenesia renis	0	1
Hypoplasia renis (egyoldali)	3	0
Multicystás dysplasia	1	0
Hólyagdiverticulum	1	2
Hypospadiasis	0	1

A VUR-osok kezelése. Kizárólag konzervatív kezelést kap(ott) 21 gyermek, ebből 20 I-III. fokú VUR-os. A súlyos (IV-V. fokú) refluxos gyermekek közül csak egy gyógyult konzervatív kezelésre (3. ábra).



3. ábra. A VUR kezelése

A 11 enyhébb refluxos műtetre került gyermeknél kizárólag endoscopos műtéti beavatkozás történt (STING, SMING, SDING). Sebészeti beavatkozások a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat
VUR sebészeti kezelése

Endoszkópos műtét (STING, SDING, SMING)	29
Ureter neoinplantatio (Politano-Leadbetter, Cohen)	9
Heminephrectomia, nephrectomia	7

Endoscopos műtétet követően ennek ismétlése 5 gyermeknél történt, 2 páciens esetében pedig ureter-neoimplantáció. Az egyiknél a suburetericus teflon injectálás után kialakult obstructio miatt volt ez szükséges.

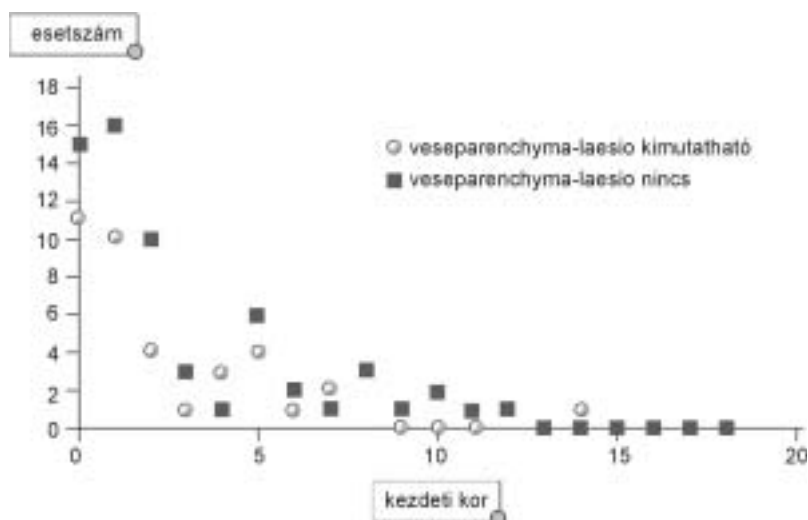
A gyógyult VUR-osoknál 12%-ban (6 eset) fordult elő *ismételt UTI*.

Veseparenchyma-laesio volt kimutatható 40 gyermeknél, ami az összes (103 páciens) 38,8%-át jelenti. Vesehegek jóval gyakrabban voltak észlelhetők a súlyos fokú VUR-osok esetében (ureterszámra vonatkoztatva: 76%), mint enyhe-közepes refluxnál (27%). A scarring prevalenciája nagyon hasonló volt az I-III. fokú VUR-os (27%) és a nem VUR-os UTI-s csoportot (19%) tekintve. A gyakori UTI-n legalább 3 vagy több pyelonephritisen átesett betegeknek jelentős részben észlelhető hegesezés. (62,9%) (3. táblázat)

Vesehegesezés elsősorban a korai indulású UTI-knál mutatható ki (4. ábra).

3. táblázat
Veseparenchyma-laesio gyakorisága

Csoport	Esetszám	Százalék
Összes UTI (103 beteg)	40	38,8%
UTI, nem VUR-os (53 beteg)	10	19%
Enyhe-közepes VUR (47 ureter)	13	27%
Súlyos VUR (25 ureter)	19	76%
Gyakori UTI (3 vagy több APN, 27 beteg)	17	62,9%



4. ábra. Veseparenchyma-laesio és a húgyúti infekciók kezdetének összefüggése

több pyelonephritisen átesett gyermekek hegesedés gyakorisága csaknem a súlyos VUR-osokéval megegyező (3. táblázat). Beteganyagunk jól példázza – az irodalommal korrelálva (2) –, hogy elsősorban a korai indulású húgyúti infekciók vezetnek vesehegesedéshez (4. ábra). Adatainkból az is nyilvánvaló és az irodalomban találnak megfelel (19. 20.), hogy a reflux súlyosságával nő a veseparenchyma-laesio prevalenciája (3. táblázat). Érdekes, hogy a nem VUR-os betegcsoport vesehegesedési gyakorisága nagyon hasonló az enyhe-közepes refluxos gyermekekéhez (3. táblázat). Ez elgondolkodtató, hiszen kezelésükben csak a folyamatos urodezinficálás a különbség, mellyel a VUR-os betegeket kezeljük. Az utóbbi években olvashatók közlemények enyhe-közep-

pes fokú VUR-os (I-III.), nagyobb gyermekeknél az antibiotikus profilaxis felfüggesztéssel szerzett kedvező tapasztalatokról (21-23). Saját gyakorlatunkban az irodalmi ajánlásoknak (24-26) megfelelő terápiás stratégiát alkalmazunk, a IV-V. fokú VUR-os betegeknél elsősorban műtéti megoldásokat, míg az I-III. fokú refluxoknál konzervatív kezelést.

Az I-III. fokú refluxosoknál kemo-profilaxis kiváltására az endoszkópos VUR kezelést preferáljuk, mely minimális megterhelést jelent a páciens számára, ismételt, szövödményt 29 beavatkozást követően egy esetben észleltünk (3. ábra, 2. táblázat). Fennálló VUR esetén az antibiotikum elhagyásával súlyos VUR-nál, a gyakran recidiváló húgyúti gyulladásoknál, valamint fiatal életkorban nephropathia

kialakulását kockáztatjuk, de tudnunk kell, hogy 5 éves életkor feletti UTI-nál is létrejöhet veseparenchyma-laesio (27, 28). Experimentálisan igazolt, hogy a lázas húgyúti fertőzés okozta hegeképződés megelőzhető korai diagnózissal és megfelelő kezeléssel. (29.) Alapvető törekvés tehát a húgyúti fertőzés minél korábbi észrevétele, a legkisebb gyanú esetén is vizuális vizsgálat végzése.

A gyermeknefrologiai gondozás során a húgyúti infekciós gyermekek minél korábbi felismerésére, hatásos kezelésére törekszünk, a megfelelő algoritmus szerinti kivizsgálásra, majd a körültekintő gondozásra, mellyel a késői szövödmények, a vesekárosodás létrejöttének megelőzését reméljük.

IRODALOM

1. Marild S, Jodal U: Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; 87:549-52.
2. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R: Renal damage one year first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr*, 1996; 129:815-820.
3. Ransley PG, Risdon RA: Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephrotic scar. *Kidney Int*, 1981; Vol. 20pp.733-742.
4. Melhem RE, Harpen MD: Ethnic factor in the variability of primary vesico-ureteric reflux with age. *Pediatr Radiol*, 1997; 27:750-751.
5. Jacobsson SH, Eclof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*, 1989; 299:703-707.
6. Jungers P, Houillier P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H et al: Pregnancy women with reflux nephropathy. *Kidney Int*, 1996, 50:593-596.
7. Marra G, Opezzo C, Ardissimo G et al: Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure. *J Pediatr*, 2004, 144:677-81.
8. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of initial tract infection in febrile infants and young child. *Pediatrics*, 1999, 103:843-52.
9. Kis É, Verebély T, Kövi R, Várkonyi I, Mátyus I.: Az ultrahang vizsgálat alkalmazhatósága újszülött-és csecsemőkori vesicoureteralis reflux gyanúja esetében. *Orvosi Hetilap*, 1998; 139(309):1785-88.
10. Lombay B, Szabó L, Csizy I. Az újszülött-és csecsemőkori vesico-ureteralis reflux és reflux-nephropathia diagnosztikájának aktuális kérdései. *Gyermekgyógyászat*, 2002; 53, 73-82.
11. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE.: International system of radiographic grading of vesico-ureteric reflux: International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*, 1985; 15:105-109.
12. Füzési K. Vesicoureteralis reflux gyermekkorban. In: Túri S. szerk. Gyermekkori vesebetegségek. Medintel Kiadó, Budapest, 1998.
13. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, Sixt R, van Persen J.: Guidelines for 99m Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med*, 2001; BP37-BP41.
14. Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, Wilkinson AG, Uttley WS.: Long term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 1. Reflux. *Arch Dis Child* 1995; 72:388-392.
15. Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, Wilkinson AG, Uttley WS: Long term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2. Scarring. *Arch Dis Child*, 1995; 72:393-396.
16. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER: Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Eng J Med* 2003; 348:195-202.
17. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernández MA, Flotats A, Carrio I: DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31:862-866.
18. Taskinen S, Rönholm K. Post-pyelonephritic renal scars are not associated with vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 2005; 173: 1345-1348.
19. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, Jodal U: Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*, 2004; 172:1071-1074.

20. Leroy S, Marc E, Adamsbaum C, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau: Prediction of vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: validation of a clinical decision rule. *Arch Dis Child*, 2006; 91:241-244.
 21. Georgiki-Angelaki A, Kostaridou S, Daikos GL, Kapoyiannis A, Veletzas Z, Michos AG, Syriopoulou VP: Long term follow- up of children with vesicoureteral reflux with and without antibiotic prophylaxis. *Scan J Inf Dis* , 2005; 37:842-845.
 22. Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP: Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux? *J Urol*, 2005; 174:1587-1589.
 23. Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Young L: Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis:A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, 2006; 117(3):919-22.
 24. Jodal U, Lindberg U: Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendation from Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl*, 1999; 88:87-89.
 25. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al.: Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 1997; 157:1846-51.
 26. Bensman A, Ulinski T: International Vesicoureteral Reflux Study: unsolved questions remaining. *Pediatr Nephrol*, 2006 Jun; 21(6):757-8.
 27. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M: Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age 5 years. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20(10):1439-44.
 28. Kuang-Yen L, Nan-Tsing C, Mei-Ju C, Ching-Horng L, Jeng-Jong H, Yu-Tai W, Yuan-Yow C: Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 2003; 18:362-365.
 29. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M: Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol*, 2003; 18:115-118.
-

A dihidralazin eritropoezisre kifejtett hatásának vizsgálata egy azotaemiás beteg kórtörténetében

Effect of dihydralazine on the erythropoiesis in a patient with chronic renal failure

Bekő Viktória, Mazák István, Markó Lajos, Cseh Judit, Wagner László, Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem (PTE), Általános Orvostudományi Kar (ÁOK), II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):91–94.

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben a renalis anaemia befolyásolja a vesebetegség és a cardiovascularis komplikációk progresszióját. Az azotaemiás betegek anaemiájának hátterében főként a csökkent eritropoetinszintézis áll. Fiziológias körülmények között a hypoxia miatt kialakuló szöveti oxigén hiány aktiválja hypoxia indukálta transzkripció faktorát, és ennek hatására fokozódik a hypoxia rezponzív elemmel rendelkező génszakaszok (pl. eritropoetin) transzkripciója. Irodalmi adatok alapján a dihidralazin alkalmazása, a prolin hidroxilázok gátlásán keresztül, szintén a hypoxia indukálta transzkripció faktor aktív formájának kialakulásához vezet. Dolgozatunkban egy eset retrospektív elemzésével vizsgáltuk azt, hogy a vérnyomáscsökkentőként használt dihidralazinnak, azotaemiás beteg esetében, lehet-e hatása az eritropoezisre. A vizsgált periódus alatt a beteg vesefunkciójának lassú, folyamatos csökkenése ellenére az anaemia a dihidralazin szedése mellett mérséklődött, a hemoglobin és hematokrit emelkedett, és a dihidralazin kezelés átmeneti felfüggesztése ismét az anaemia romlásához vezetett. A krónikus veseelégtelenség korai szakaszában a dihidralazin ezen eritropoezisre kifejtett additív hatását kedvezően lehetne használni a betegek kezelése során. A rutinszerű alkalmazása előtt azonban további klinikai vizsgálatokkal kell igazolni a dihidralazin ilyen irányú hatását.

Kulcsszavak: anaemia, dihidralazin, eritropoetin, krónikus veseelégtelenség

SUMMARY Anemia affects the progression of renal disease and its cardiovascular complications. Anemia is a frequent complication of azotemia, which is caused by the decreased production of erythropoietin. Under physiologic conditions hypoxia in the tissues leads to the activation of the hypoxia inducible transcription factor, which results in the transcription of genes (e.g. erythropoietin gene) containing hypoxia responsive element. In recent studies it was demonstrated that hydralazine inhibits the prolyl hydroxylase, therefore it activates the hypoxia inducible transcription factor. In our retrospective analysis we found arguments for the possible effect of an antihypertensive drug, called dihydralazine, on the improvement of erythropoiesis in the history of a patient with chronic renal failure. We detected a progressively decreasing renal function, but renal anaemia improved after the administration of dihydralazine, the values of hemoglobin and hematocrit increased. By transiently discontinuing dihydralazine therapy the anemia returned. In conclusion in the early stage of chronic renal disease dihydralazine therapy may improve renal anemia. However placebo-controlled studies are needed, before the introduction of dihydralazine to improve renal anemia.

Key-words: anemia, chronic renal failure, dihydralazine, erythropoietin

Levelezési cím:

Dr. Bekő Viktória
Pécsi Tudományegyetem
II. Belgyógyászati Klinika és
Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Esetismertetés
Megbeszélés

BEVEZETÉS

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben igen gyakran jelentkezik anaemia, melynek kialakulása több tényezőre vezethető vissza. A

legfontosabb patogenetikai faktor a vörösvérsejtképzés szabályozásában központi szerepet betöltő eritropoetin csökkent szintje, melynek oka a vesében lévő peritubularis interstitialis sejtek csökkent eritropoetintermelése.

A vörösvérsejt-termelés legfontosabb szabályzó faktora a hypoxia, mely az eritropoetinen keresztül fejt ki aktíváló hatását a vörösvérsejt progenitor sejteken. A hypoxiás körülményekhez történő adaptáció szabályozásában a

hypoxia indukálta transzkripció faktorának (HIF) van központi szerepe (1).

A HIF heterodimer molekula, melynek aktív formája az alfa- és a béta-alegység összekapcsolódását követően jön létre. Normoxiás körülmények között, megfelelő szöveti oxigénellátottság esetén a HIF heterodimer alfa-alegysége – a prolin-hidroxilázok segítségével – hidroxilálódik. Ez teszi lehetővé az ubiquitin-ligáz komplexhez való kötődését, majd proteozomális degradációját. Emiatt nem tud a béta-alegységgel összekapcsolódni és aktív komplexet képezni.

Hypoxiás körülmények között, a nem megfelelő szöveti oxigénellátottság miatt az alfa-alegység hidroxilációja nem történik meg, így az alfa-alegység nem degradálódik és összekapcsolódva a béta-alegységgel aktív komplexet hoz létre, mely transzkripció faktoraként elindítja a hypoxia rezponzív elemmel (HRE) rendelkező gének

transzkripcióját. Ezen gének az eritropoetin mellett az angiogenezisben (pl: VEGF, PDGF), a glükózmetabolizmusban, az apoptózisban, a vasanyagcserében és az inflammációban résztvevő molekulák egy részét is kódolják (2-4).

Összegezve – a vörösvérsejtképzés szempontjából – hypoxiás körülmények között a HIF transzkripció faktoron keresztül az eritropoetin transzkripciója fokozódik, ami az eritropoezis növekedéséhez vezet. Ezzel a folyamattal adaptálódik a szervezet a megváltozott körülményekhez.

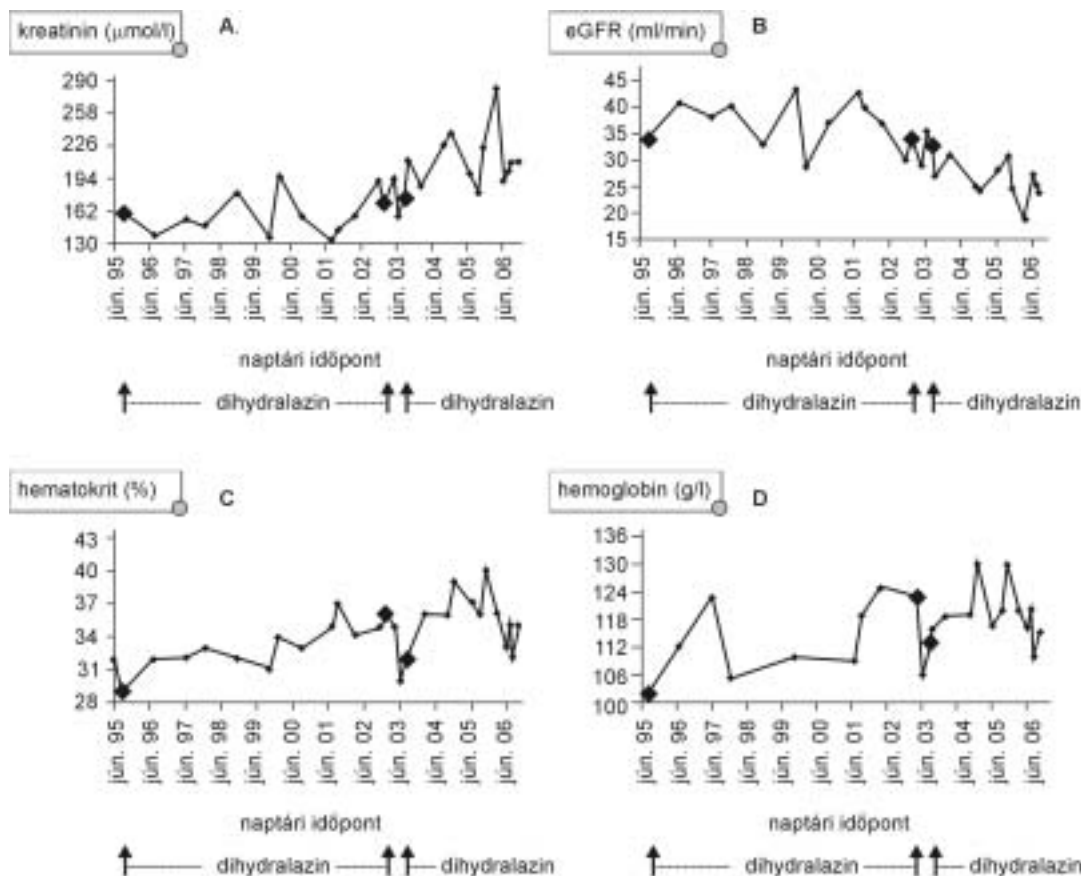
Irodalmi adatok alapján a hidralazin gátolja a prolin-hidroxilázok működését és így a HIF alfa-alegységének hidroxilációját. Az alfa-alegység hidroxilációt követően nem degradálódik és hasonlóan a hypoxiás körülmények között észlelt folyamathoz kapcsolódva a béta-alegységhez beindítja a HRE-vel rendelkező gének transzkripcióját (5). A hidralazin HIF-en ki-

fejtett hatását bizonyítják azok az in vitro és in vivo kísérletek, melyekben hidralazin adása mellett a HRE-vel rendelkező gének (pl. VEGF) transzkripciójának fokozódását és endothelproliferációt tudtak igazolni (5).

Egy beteg kórtörténetének retrospektív elemzésével annak lehetőségét vizsgáltuk meg, hogy a hidralazin hazánkban forgalomban lévő formájának, a dihidralazinnak (Depressan) – renalis anaemiában szenvedő beteg esetében – lehet-e kedvező hatása az eritropoezisre a fent részletezett mechanizmusok alapján.

ESETISMERTETÉS

A 74 éves nőbeteg távolabbi anamnézisében tonsillectomia, appendectomia, cholecystectomy, depresszió, kompressziós csigolyatorés szerepel. 1972 óta ismert diabetes mellitusa, melyet 1995 óta inzulinval kezel.



1. ábra. A beteg vesefunkciójának illetve anaemiájának alakulása az áttekintett 11 évben a dihidralazin szedésének jelölésével. A: Szérumkreatinin-értékek. B: A Cockcroft-formula alapján becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) alakulása. A hemoglobin (C) és hematokritértékek(D) alakulása. A nyilakkal jelzett időszakban a beteg dihidralazint szedett. A naptári időtartam tengely rövidítéseinek például a jún. 95. jelölés, 1995 megfelelő hónapját jelenti.

1987 óta ismert hypertoniája 1995-ben ötféle szerből álló vérnyomáscsökkentő kombináció szedése mellett is jelentkező extrém magas vérnyomásértékek miatt napi 4-szer 25 mg dihidralazinnal (Depressan) egészítettük ki addigi antihypertensív kezelését.

Ekkor a betegnél már diabeteses nephropathiát, azotaemiát (szérumkreatinin: 160 $\mu\text{mol/l}$, Cockroft szerinti számított glomerulus filtrációs ráta: 34 ml/min) és szekunder anaemiát (hemoglobin: 10,2 g/l, hematokrit: 29%) észleltünk. Jobb oldali mélyvénás thrombosisa miatt 1996-ban krónikus antikoaguláns kezelést állítottunk be. Ezt követően rendszeresen járt klinikánkra ellenőrző vizsgálatokra, illetve vertebrobasilaris keringészavara miatt infúziós kezelésekre. A dihidralazint 2003 januárjában más vérnyomáscsökkentő váltotta fel. Fél év után, tekintettel nem megfelelően beállított hypertoniájára, a dihidralazin szedését újraindítottuk. A kontrollvizsgálatok során a vesefunkció lassú beszűkülését észleltük, a legutóbbi kontrollon észlelt laborértékek alapján a dialízis kezelésre történő felkészülést megkezdtük. A beteg renalis anaemiája miatt eddig nem szorult eritropoetin-szubsztitúcióra.

Az 1. ábrán a vesefunkciónak és az anaemiának a változásait foglaltuk össze az utóbbi 11 év során, jelölve a dihidralazin szedésének időpontját is. Az ábrán megfigyelhető, hogy a glomerularis filtrációs ráta folyamatos csökkenése ellenére a dihidralazin szedés megkezdését követően a hemoglobin és hematokrit értéke emelkedett, majd stagnált. A dihidralazin átmeneti megszakítása az anaemia romlásához, újraindítása annak javulásához vezetett.

MEGBESZÉLÉS

Az utóbbi években több vizsgálat igazolta, hogy krónikus veseelégtelenség esetén az anaemia mértéke a betegek életminősége mellett a vesebetegség (pl. diabeteses nephropathia), illetve a cardiovascularis komplikációk progresszióját is befolyásolja. Így a renalis anaemia megfelelő korrekciója igen fontos a betegek hosszú távú morbiditása illetve mortalitása szempontjából (6-8).

A vesebetegség etiológiája az esetek többségében a renalis anaemia kialakulását nem befolyásolja, de néhány esetben az anaemia mértékében mégis különbségek figyelhetők meg. Diabeteses nephropathia esetén az anaemia már a vesefunkció beszűkülésének korai szakaszában megfigyelhető. A vészegénység mértéke más eredetű vesebetegség következtében kialakult, hasonlóan beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegekkel összehasonlítva súlyosabb (9). Ennek hátterében részben az állhat, hogy irodalmi adatok alapján a hiperglikémia gátolja a HIF heterodimer formában történő stabilizálódását, így annak degradációját, inaktiválódását segíti elő (10).

A fentiekkel ellentétben, az autoszomális dominánsan öröklődő polycystás vesebetegség esetén az anaemia mértéke – összehasonlítva hasonló vesefunkciós értékekkel rendelkező más etiológiájú krónikus vesebetegséggel – kevésbé jelentős. Ennek hátterében főként a polycystás vesebeteggekben mért magasabb eritropoetinszint áll, mely a cysták által okozott lokális hypoxia eritropoetintermelésre kifejtett aktiváló hatásának eredménye lehet (11, 12).

A renalis anaemia hátterében különösen a krónikus vesebetegség kezdeti időszakában nemcsak a peritubularis intersticiális sejtek strukturális károsodása áll, hanem ezen sejtek válaszreakciója is inadekváttá válik azon stimulusokra, melyek a fiziológiás működés során, hypoxiás körülmények között, az eritropoetin termelés fokozását elindítják (11, 12). Az eritropoetin alacsonyabb szintje végül csökkent vörösvérsejt-képzéshez vezet.

A dihidralazin vazodilatátorként hosszú évek óta forgalomban lévő gyógyszer, melynek az utóbbi években több additív hatását leírták. A dihidralazin HIF-et aktiváló hatásán kívül antioxidáns hatása is ismert és ez okozhatja szívelégtelenségben szenvedő, nitrátot szedő betegek esetében a nitrát tolerancia csökkenését illetve a terhelhetőség fokozódását (13).

Esetünkben retrospektív módon vizsgáltuk meg a dihidralazin (Depressan) eritropoezisre kifejtett hatását. Az azotaemiás betegben – a vesefunkció folyamatos, lassú beszűkülése ellenére – az anaemia a dihidralazin-terápia megkezdését követően javult, majd annak felfüggesztése az anaemia fokozódásához, majd visszaadása annak ismételt javulásához vezetett. A beteg jelenleg predialízis stádiumban van, egyelőre eritropoetin-szubsztitúcióra nem szorul.

A sokszor kombinációban szedett vérnyomáscsökkentőkkel kezelt azotaemiás betegek esetében a dihidralazin ezen additív hatása kedvezően befolyásolhatja a renalis anaemia kialakulását és progresszióját. A dihidralazin ilyen irányú kedvező hatása további klinikai megerősítésre szorul.

IRODALOM

1. Dery MA, Michaud MD, Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37 (3):535-540.
2. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 291:271-281.
3. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69:1302-1307.
4. Zarembek Kol A, Malech H. HIF-1: a master regulator of innate host defenses? *J Clin Invest.* 2005; 115:1702-1704.
5. Knowles HJ, Tian, Mole D et al. Novel mechanism of action for hydralazine. *Circ Res.* 2004; 95:162-169.

6. Jaber BL, Madias: Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested? *Am J Medicine* 2005; 118:1323-1330.
 7. Lindenfeld: Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2005; 149:391-401.
 8. Szachniewicz J, Petruk Kowalczyk J, Majda J. et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90:303-308.
 9. Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35 (Suppl 3): 66-74.
 10. Eckardt K-U, Kurtz A. Regulation of erythropoietin production. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35:13-19.
 11. Sergiu-Bogdan Catrina, Okamoto K, Pereira T. et al. Hyperglycaemia regulates hypoxia-inducible factor-1 alfa protein stability and function. *Diabetes* 2004; 53:3226-3232.
 12. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004; 43:649-659.
 13. Daiber A, Mülsch A, Hink U, et al. The oxidative stress concept of nitrate tolerance and the antioxidant properties of hydralazine. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (suppl).
-

A magasvérnyomás-betegség rövid története. II.

Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):95–97.

A HYPERTONIA MAGYARORSZÁGI TÖRTÉNETE

Regéczi Nagy Imre (1854-1891) élettanász 1880-ban ír első alkalommal az Orvosi Hetilapban a vérnyomásról, melyben megállapítja, hogy a vérnyomást részben az átszivárgási vérnyomás, részben a szív működéséből eredő nyomás okozza. Néhány évvel később a vérnyomás állandóságának okai címen publikál ugyancsak az Orvosi Hetilapban.

1888-ban az eclampsia, albuminuria és hypertonia kapcsolatáról **Lantos Emil** szülész-nőgyógyász ugyancsak az Orvosi Hetilapban írt tanulmányt. 1890-ben az I. Belgyógyászati Klinikáról **Friedrich Vilmos** és **Stricker Mór** különböző mennyiségű és különböző hőmérsékletű víz hatására bekövetkező vérnyomásváltozásról számol be. 1891-ben **Weisz Ede** az Orvosi Hetilapban számol be egy új vérnyomásmérő készülékről. 1898-ban **Weisz Miksa** a menstruáció alatti vérnyomásváltozásról ír az Orvosi Hetilapban.

1908-ban a Kétly Károly vezette II. Belklinikának gyakornoka, **Tornai József** az „Emberen való vérnyomásmérés módszerei, különös tekintettel az újabb eljárásokra” címen összefoglalja az addig használt vérnyomásmérő eszközöket. Felsorolja azokat az okokat és kóros állapotokat, melyek a vérnyomásmérés során az értéket befolyásolják. Kiemeli a Korotkoff módszer előnyét a pulzustapintással szemben. A közlemény végén több mint 100 irodalmi hivatkozás szerepel. Tornai József a vérkeringés betegségei tárgykörben 1921-ben magántanár lesz, és 1924-től a Rókus Kórház Kun utcai belgyógyászati osztály vezetője.

1918 októberében **Korányi Sándor** (1866-1944) Balassa emlékelőadásában hangzott el első ízben, hogy a vesebajokat kísérő Riva-Rocci féle, vagy más hasonló elvre alapított eszközzel meghatározott hypertoniát a vese különböző betegségei okozhatják, mint a glomerulonephritis, az arteriosclerosis, az intravascularis sóretenció.



Zárójelben itt jegyzem meg, hogy **Volhard** 1923-ban a bécsi belgyógyász kongresszuson számol be első ízben a fehér-veseeredetű, és a vörösesessentials eredetű hypertoniáról, és az ezzel kapcsolatos felfogásról.

Soós Aladár a hypertonia diétás kezelése során megfigyeli és leírja a nitrogéntartalmú anyagcseretermékek és a konyhasó vérnyomásemelő hatását.

1925-ben **Takács László** az Orvosi Hetilapban összefoglalja a hypertonia kezelésének ajánlott gyógyszereit, így a brómot, nitroglicerint, subcutan natrium nitrosumot, valamint a fokhagyma és a fagyöngy kivonat kedvező hatását is megemlíti.

A diabetes és a hypertonia együttes előfordulásáról Magyarországon első ízben **Tordai Árpád**, majd **Huzly Imre** munkáiból tájékozódhattak az

Levellezési cím:

Dr. Barna István
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083. Budapest, Korányi S.u. 2/a.

érdeklődők. 1926-ban, majd 28-ban **Baráth Jenő** a napi többszöri vérnyomásmérés szükségességét hangsúlyozza. Leírja a fizikai és pszichés terhelés hatását a vérnyomásra, és hangsúlyozza az éjjeli vérnyomásesés elmaradásának jelentőségét.

Stiller Bertalan (1837-1922) 1874-től 1913-ig a Zsidó Kórház belgyógyász osztályvezető főorvosa. Korai munkáiban a krónikus glomerulonephritis és nephrosclerosis vizsgálatával foglalkozott, és a magasvérnyomás betegségről számos közleményt publikált.

Haynal Imre (1892-1979) az 1938-ban megjelenő „A szív és vérerek betegségei” című könyvében a vérnyomással külön fejezetben foglalkozik. Érdekes megkülönböztetést tesz, miszerint a hypertonia az érfal kóros elváltozása esetén észlelhető, hypertensióban pedig a vérnyomás-



emelkedés az ideges érfaltónus következménye.

Haynal alapvető jelentőségűnek tartja Goldblatt felismerését a vérnyomásemelkedés folyamatának megértésében. Elfogadja és használja a ve-seeredetű, az esszenciális eredetű, és az endokrin eredetű magasvérnyomás megkülönböztetést. Kiemelten fontosnak tartja az esszenciális hipertóniával kapcsolatban észlelt szénhidrát anyagcserezavart, melynek kezelésében a mértéktelen evés-ivás, dohányzás, sószegény étrend jelentőségét hangsúlyozza.

Gömöri Pál (1905-1973) a Budapesti Orvostudományi Egyetem Élettani Intézetben, majd az I., III. és végül 1959-től haláláig a II. Belgyógyászati Klinikán dolgozott, ez utóbbinak 1959-től igazgatója.

1955-ben akadémiai székfoglalóját a „Malignus hypertonia patogenezisének és terápiájának kérdése” címmel tartotta.

Tudományos munkássága elsősorban a vese, a vérkeringési szervek felé fordult, melyet a „Belgyógyászati vesebajok és hypertonia” könyvben összegzett. Kossuth díjat a Víz- és sóanyagcsere kórtatának területén végzett kutatási eredményeiért kapta.



Petrányi Gyula (1912-2000) akadémikus professzor, aki a Debreceni Orvostudományi Egyetem I. Sz. Belklinikájának igazgatója, majd 1974-től 1983-ig a Budapesti Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinika igazgatója volt, számos szakterület kiváló művelője, és az egyetemi oktatás kiváló egyénisége.

1948-ban magántanári képesítését a vérkeringés funkcionális pathológiája



és klinikuma témakörben szerezte, a klinikán elsők között alakított ki műveseállomást.

A MAGYAR HYPERTONOLÓGIA LEGÚJABBKORI FEJLŐDÉSE 1991-TŐL NAPJAINKIG, A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG SZEREPE

Az első Magyar Hypertonia Symposiumot 1991-ben Dr. Török Eszter, **Dr. de Châtel Rudolf** és **Dr. Farsang Csaba** szervezte az Európai Hypertonia Társaság Milánóban tartott kongresszusának satelita szimpóziumjával egybekötve. 1991 december 7-én az első magyar ambuláns vérnyomásmonitorozás (ABPM) szimpóziumon kerültek bemutatásra az ABPM-mel kapcsolatos legfontosabb hazai és külföldi ismeretek. Ezen a kongresszuson több mint 400 magyar résztvevő volt, ami jelezte a téma iránti nagy hazai érdeklődést.

Az ambuláns vérnyomás-monitorozás hazai elterjesztésében vitathatatlan érdemei vannak **Dr. Illyés Miklósnak**, aki a MEDITECH Kft. egyik alapító tagjaként járult hozzá az első magyar ambuláns vérnyomásmonitor (MEDITECH ABPM 1) kifejlesztéséhez. Ez a készülék elérhető ára miatt gyorsan elterjedt nem csak az intézetekben, hanem a házi-orvosi praxisokban is, jelentősen hozzájárulva a házi-orvosok hypertonológia iránti érdeklődésének felkeltéséhez. A készülék ötödik generációja a közleműltban látott napvilágot.

Egy évvel később 1992-ben, a 2. ABPM szimpóziumon felvetődött a Magyar Hypertonia Társaság létrehozásának igénye. A Magyar Kardiológusok Társasága Hypertonia Szekció-

jának is és a Magyar Nephrológus Társaság Hypertonia Szekciójának is Dr. Farsang Csaba volt az elnöke, aki megszervezte Magyar Hypertonia Társaságot, mely 1993-ban 123 alapító taggal megalakult. Az MHT alakuló közgyűlése 1993-ban elfogadta a Társaság Alapszabályát, megválasztotta a vezetőséget és tisztségviselőket (*elnök: Dr. Farsang Csaba, alelnökök: Dr. de Châtel Rudolf, Dr. Rosivall László, Dr. Székács Béla, főtitkár: Dr. Illyés Miklós*). Az újonnan alakult társaság aktívan hozzájárult a hypertonológia, mint tudomány fejlesztéséhez.

A Társaság néhány évvel később létrehozta a Hypertonia Gondozás Minősített Orvosa képzést, csatlakozott az 1994-ben megalakított Európai és Amerikai hypertonia specialista-rendszerekhez (Specialist in Clinical Hypertension).

A Magyar Nephrológiai Társasággal közös tudományos folyóiratot alapított **Hypertonia és Nephrológia** néven, mely újság ma már a 10. évfolyamába lépett. Tudományos pályázatokat hirdetett meg és kiadta Terápiás Irányelveit, melynek 7. felújítása 2006 januárjában látott napvilágot.

A Társaság 1995-ben elnyerte a Világbank támogatását, és megszervezte az „Effective Control of Hypertension (ECHP)” projektet, melynek keretében 50 budapesti házi-orvosi praxisban regisztrált több mint 70 000 ember közül 15 000 főt meghaladó hypertóniás beteg adatait dogozta fel. Az MHT kezdeményezésére illetve szakmai felügyeletével további jelentős projekteket is sikerült megvalósítani; „Guideline And Practice (GAP)”, „Hypertonia Időskorban és Diabetes (HID)”, „Tartsa Jó Karban (TJK)”, s a jelenleg is futó „Éljen 140/90 alatt” programokat. Ezekhez felbecsülhetetlen segítséget kapott az MHT a különböző gyógyszergyártó cégektől is.

A Magyar Hypertonia Társaság megszervezte a Hypertonia Regionális Centrumait és Decentrumait, kiadta a hypertonia képzésrendszerét, mely – mint ilyen – első volt a világon. A képzésrendszer szerves része a „**Hypertonia gondozás minősített orvosa**” képzés, mely megjelenvén az Egészségügyi Közlönyben is hivatalos elismerést kapott, noha az

akkreditáció rendszerébe még nem sikerült beépülnie. Az Amerikai Hypertonia Társaság képzési rendszere ehhez képest mintegy fél éves lemaradásban volt, az Európai Hypertonia Társaságé (ESH) pedig egy év múlva látott napvilágot. Az ESH hypertonológusi minősítését (**Specialist in Clinical Hypertension**) már 44 magyar hypertonológus megszerezte.

2002-ben az MHT örökös elnökévé dr. Farsang Csabát, elnökévé Dr. de Châtel Rudolfot, főtitkárává Dr. Kiss Istvánt majd 2005-ben az MHT közgyűlése Kiss Istvánt általános elnökhe-

lyettessé és dr. Barna Istvánt főtitkárrá választotta meg.

A szakmai-tudományos fejlődés új lépcsőjeként a Társaság kialakította és elterjesztette a Társaság Hypertonia Regiszterét, melybe jelenleg már több mint 80 000 hypertoniás beteg részletes adatai megtalálhatók (természetesen a személyazonosító adatok kivételével).

Az internet adta lehetőséget felhasználva Dr. Kékes Ede alkotó hozzájárulásával saját web-helyet fejlesztett ki (www.hypertension.hu), melyen a társaság tagjai naprakész híreket kapnak a

társasági életről és a szakma legfontosabb újdonságairól. Az MHT korszakalkotó lépésre határozta el magát a hypertonológiai távoktatás terén. Megszervezte a társaság web-lapján keresztül működő elektronikus távoktatási és vizsgarendszerét, mely 2006 szeptemberében indul.

A magasvérnyomás-betegség rövid történetének összefoglaló táblázatát lásd előző számunkban [Hypertonia és Nephrologia 2007; 11 (1):27–36.]

AJÁNLOTT ÉS FELHASZNÁLT IRODALOM

- Alhenc-Gelas et al: Molecular cloning and complete aminoacid sequence of human angiotensin I-converting enzyme. *Hypertension*, 340: a29, 1988.
- Ayman D: Blood pressure determination by patients with essential hypertension. *Am.J.Med.Sci*: 200: 465-474, 1940.
- Baráth J: Funkcionális vizsgálatok jelentősége hypertóniáknál. *Orvosi Hetilap*, 1144-1146, 1928.
- Barna István: Klinikai hypertonia Springer Verlag, Budapest 1995.
- Czuriga István: Béta-blokkolók alkalmazása hipertóniában *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 11.70-73. 2006
- de Châtel Rudolf : *Hipertónia Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1983*
- Bevan AT, Honour AJ, Stott EH: Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin. Sci.* 36:329-344, 1969.
- Devereux R, Pickering TG: Relationship between ambulatory and exercise blood pressure and cardiac structure . *Am. Heart.J.*, 116:1124-1133, 1988.
- Farsang Cs, Alföldi S: *Ambuláns vérnyomásmonitorozás és gyakorlati alkalmazása. Medintel könyvkiadó, Budapest, 1995.*
- Farsang Cs: *A hypertonia kézikönyve, Medintel Kiadó, 2002.*
- Farsang Cs: *Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, angiotenzin AT1 –receptor-blokkolók (ARB) és klinikai alkalmazásuk. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2005.*
- Gavras H: An angiotensin-converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N.Engl.J.Med.*, 291: 817-821, 1974.
- Giacconi S et al: Microalbuminuria and ABPM. *AJH*, 2:259-261, 1989.
- Gurevich AK: Dr.Nikolay S. Korotkov., *J Nephrology* 19 (suppl 10). S.115-118. 2006.
- Haynal I: *A szív és a vérerek betegsége. Budapest, Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, 390-404, 1938.*
- Hinmann AT: Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in the evaluation of intradaily variations in pressure. *Am.Heart.* 63: 663-668, 1962.
- Huzly I: *Vérnyomás és vércukor. Orvosi Hetilap, 871-874, 1930.*
- Johnston CI, Jackson B: Overview: angiotensin converting enzyme inhibition is renovascular hypertension. *Kidney Int.* 31: Suppl20, S154-156, 1987.
- Korányi Sándor: *Pathogenesis és terápia. Balassi emlékelőadás, Orvosképzés, 415-442, 1918.*
- Knoll József: *Gyógyszertan. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1965.*
- Little W.A: Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients. *British Medical Journal*, 3:346-348, 1975.
- Lozsádi Károly: *De Corde Szíveskönyv. Medicina Könyvkiadó RT, Budapest, 2004.*
- Matos L: Kalciumcsatorna blokkoló szerek, szövödmények, kontraindikációk és indikációk. *Gyógyszereink*, 46:225-234, 1996.
- Ondetti MA: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science*, 196: 441-444, 1977.
- Radó J: *Diuretikus terápia. Hypertonia és Nephrológia* 7:(3-4) 162-176, 2003
- Skeggs et al: The preparation and function of the hypertension-converting enzyme. *J.Exp.Med.* 103: 295-299, 1956.
- Sokolow M et al: Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*, 34: 279-298, 1966.
- Soós A: *Az essentialis hypertonia diétás kezeléséről. Orvosi Hetilap, 8-11, 1924.*
- Szontagh Cs: *Hypertonia története. Hypertonia és Nephrologia* 1:108-111, 1997.
- Takács L: *A vérnyomásemelkedések gyógyszeres kezelése. Orvosi Hetilap, 1064-1068, 1925.*
- Vecsei-Gláz: *Aldosterone. Medicina Kiadó, 1964.*

“Vas – peritonitis”

Stephen Vas: a pioneer in capd peritonitis (1926–2006)

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (2):98–100.



1993



2006

More than 20 years ago Stephen and I were attending a meeting of the International Society of Nephrology. After an evening event, we went to our hotel and as we entered the elevator, we were joined by two Japanese nephrologists and their spouses. As we were ascending, one of them looked discreetly at my badge without any reaction, but then he looked at Stephen's badge. It was like a “moment of discovery” when he said to his colleague: “Vas-Peritonitis”.

This “elevator story” reflects the impact that Stephen had on nephrologists around the globe with respect to the diagnosis and treatment of peritonitis. I wonder how many young nephrologists, when they read in a paper on peritonitis that its diagnosis is based on two of the following three findings; (1) cloudy fluid – WBC – 75% leukocytes, 2) abdominal pain 3) identified organisms, will know that Stephen Vas set these diagnostic criteria. Furthermore Stephen Vas was behind the first four ISPD Guidelines for the Treatment of Peritonitis, the most frequently quoted papers of *Peritoneal Dialysis*

International. Finally it was Stephen who gave the Peritoneal Dialysis Bulletin its current name – Peritoneal Dialysis International, after the “Bulletin” became the official Journal of the ISPD, and he was one of its Associate Editors for 20 years.

I came to know Stephen Vas when he moved from Montreal to Toronto to become our Microbiologist-in-Chief. During his first month, he gave Medical Grand Rounds and I went to listen to him. He was really impressive, tall, with white hair, talking in a loud and firm voice, totally convincing that he was an expert in his subject. I was surprised when, at the end of the rounds, he asked if “Oreopoulos was there” because he wanted to speak to me. He said that he came to Toronto in part because he had heard of our work with peritoneal dialysis and that, since his work was concentrated on the study of white cells, he thought that peritoneal effluent would be a great source for these cells. The rest is history. We became close friends and his microbiology lab became “our lab”. He helped us immensely in the

diagnosis of treatment of peritonitis and he applied his vast knowledge of microbiology and infectious diseases to the care of our patients. He would see all of our patients, not only those with peritonitis but also these with other infectious diseases. He was one of the first to study the inflammatory response of the peritoneal cavity and he went around the world lecturing on the principles of treatment of the infectious complications of peritoneal dialysis. Until the end of his life, he was available and gave his opinion freely about these difficult problems to people who called from around the world. His “Kidney Forum” on Peritonitis, that was published in *Kidney International* in ..., was a classic that has been valuable to people around the world. Similarly the first four ISPD Guidelines for the treatment of peritonitis had a great impact.

He cared deeply for his patients who literally adored him, especially the women, who felt so comfortable with his compassionate care.

Stephen was born on June 4, 1926, as the second child after his sister Veronika, in Budapest. His father was the owner of a hardware store in central Budapest. After receiving his High School diploma from the Fasor Gymnasium in the Spring of 1944, he was taken right away into a Hungarian Nazi labor camp in the Transylvania, Romania, Stephen escaped the camp, and crossing the closing-in Russian lines, he fled to Bucharest. He originally planned to study physics, yet when the Hungarian University in Cluj (Kolozsvár) opened, he started studying medicine as this was the only

discipline offered. After the war finished in Hungary, Stephen returned to Budapest in 1945 and continued his studies there. He received his M.D. in 1950. As a young doctor, Stephen worked in various hospitals and public health research institutes. He also spent three years in the military as an immunologist, and focused on epidemic control and microbiology. Stephen married Dr. Magdalena Raditz in 1954. In 1956 he received his "Candidacy" (PhD). The same year, Stephen and Magdalena fled Hungary to Vienna, where Stephen received a Rockefeller Scholarship to go to Montreal. Three years later, he started teaching at McGill medicine and microbiology. Five years before leaving Montreal, Stephen became the chairman of the Department of Microbiology and Immunology at McGill.

In 1977, Magdalena and Stephen moved to Toronto, where he became Chief of Microbiology and Magdalena joined the hematology department of the Toronto Western Hospital. Following the merger of the Toronto Western and Toronto General Hospitals, Stephen was appointed Chief of Microbiology of "The Toronto Hospital" where he continued until his retirement.

After his retirement, Stephen joined our Division of Nephrology as a Staff person in the Peritoneal Dialysis program. He was happy looking after peritoneal dialysis patients who were totally attached to him. He was always available to our nurses day or night, whenever they needed his advice.

Unfortunately five years ago, Magdalena died and Stephen became quite depressed, although he never let his feelings show during our daily interactions. However, at the end his loneliness became quite strong, and the attraction of his family and his roots were so strong that he decided to return to Budapest. He was excited by the fact that not only the physicians and nurses there but even the Government officials held him in great respect. He consulted Baxter on education programs, and supported with all his strength the Nephrology

department of St. Margit Hospital in Budapest. He was deeply involved in teaching, something that he always enjoyed. Stephen died on the 14th of October 2006.

I believe that the peritoneal dialysis community has lost one of its great pioneers. Personally I have lost a great friend, adviser and confidante whom I will miss a great deal. May the ground that covers him be light and his memory eternal.

Dimitrios Oreopoulos

Following are some spontaneous comments of some of Stephen's friends on learning about his death:

I remember him so well as an innovative, exceptionally bright, outspoken character who was larger than life! When he entered a room, he had a remarkable presence, not only from his height and mane of white hair, but from his personal charisma. He drew our attention to the hazards and treatments for infections in the peritoneum, and this gave him (and us) international stature in this important area. We will miss him.

Michael Baker, Canada

It is sad to hear the death of Stephen Vas. I have forwarded a proposal for a lectureship bearing his name to the ISPD council, and we will discuss the issue in the coming council meeting.

Wai Kei, Hong Kong

Stephen was a good scientist and a good friend to me.

Claudio Ronco, Italy

We will miss him at the Annual Dialysis Conference, which he always supported.

Zbylut Twardowski, USA

I am so sorry to hear of this. He contributed so much.

Steven Korbet, USA

It is always sad when eras come to an end.

Adeera Levin, Canada

Stephen was an "old" friend and a great supporter of my efforts while I was at TWH.

Tirone David, Canada

It is hard to believe that he is no longer with us. It is a great loss for our PD community. May his soul rest in peace.

Mrinal Dasgupta, Canada

We will miss him.

Lois Reynolds, Canada

I will keep Dr. Vas in my memories as well as the time we shared at the "Western".

Nada Dimkovic, Serbia

I am very saddened to hear this news. Dr. Vas was truly one of the giants in the field, but more than anything else, a truly nice human being. I consider it my privilege that I knew him.

Panduranga Rao, USA

I am so sorry. I know he was a close, respected and beloved colleague. He contributed just tremendously to the PD world of knowledge.

Beth Piraino, USA

This is very sad. He was a great man, wise and kind, an inspiration for all. He will be sorely missed.

Andreas Pierratos, Canada

Bad news about Vas' death. But he leaves a strong and fundamental

footprint in the history, of the lives, (past, present and future) of people who are CAPD/CCPD dependent. I remember, many years ago in Rio de Janeiro, he alerted us with his statement that “bacteria can never be defeated”. Helping people is a direct way to survive, and an excellent way to defeat the end of our biological life?

Jose Grunberg, Uruguay

Both Rose and I have great affection as well as respect for Stephen.

Peter Blake, Canada

Georgia and I have very fond memories of our conversations with Stephen at many meetings throughout the world. He was a major contributor to the field of infectious disease. We could always count on him to lecture on any subject in this field as we organized the ADC Program. We will miss him greatly.

Karl Nolph, USA

I was really saddened to hear about Stephen passing away. He was such a wonderful man. I have many fond memories of times we were together at meetings.

Nancy Abbey, Canada

Some of us knew him from McGill – not long after he came from Hungary after the revolution. He made a lot of contributions to science and medicine.

Irving E. Salit, Canada

I was extremely sad to hear about Prof Vas. I have very fond memories of him. He was an astute clinician and extremely caring for patients and always helpful to the fellows. He was a devoted teacher and with a great command of the subject. He had visited us in Lucknow with his wife and had given us very useful tips to improve our culture techniques for which we remain ever grateful to him. He had also a fun loving personality and got along very well with people of

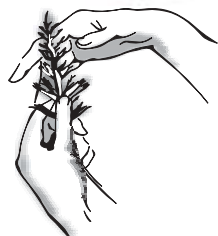
all ages. We will all miss him deeply. I pray to the Almighty to let his soul rest in peace.

Amit Gupta, India

I and my colleagues loved him very much, and I am sure all of us will miss his kindness, wisdom and sense of humor. I hope we have made his life nice and happy since he has returned home to Hungary.

Agnes Harris, Hungary

Annual Stephen Vas Memorial Lectureship: The organizing committee of the Annual Dialysis Conference decided to establish this lectureship in honor of Dr. Stephen Vas beginning in 2008.



The 14th Budapest Nephrology School (Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of ISN and ERA-EDTA August 25–30, 2007

Semmelweis University
Worldwide Hungarian Medical Academy
Avicenna College
University of Toronto
Vanderbilt University Medical Center
International Society for Pathophysiology
Hungarian Kidney Foundation

Dear Colleague,

It is my pleasure to cordially invite you to the **14th Budapest Nephrology School** organized by the Hungarian Kidney Foundation at the Semmelweis University, under the auspices of ISN and ERA-EDTA.

During this **one-week program**, our distinguished international speakers provide updates in nephrology, hypertension, dialysis and transplantation. In fact, we cover the field from molecule to bedside, from most recent scientific advances to the current clinical approaches. You will also enjoy the close interaction with the faculty in small group workshops. You are encouraged to bring your own cases, raise questions and consult your colleagues.

We have acted, based on experience from previous successful years to keep our standards high, invite internationally known speakers, provide the most optimum environment, encourage interaction and at the same time reduce the participation fee to the minimum. Our success is reflected by the increasing number of participants who have repeatedly attended the school. You will also enjoy our exciting social programs.

The 13th Budapest Nephrology School was accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) for 30 CME credits. We are expecting to have similar evaluation for the 14th School as well.

Participation fee: 790 EUR (A limited number of fellowships are available*)

This fee includes:

- **Attendance to nephrology refresher course**
- **Accommodation** in a three star hotel from August 25 to 30 in a double bed room
- **Full boarding** (breakfast, lunch, dinner and refreshments)
- **Social programs** (wine tasting, visit to the Parliament, organ concert, etc.)
- **50% support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation** Eds: Thomas E. Anreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall, 2006,
- **Hungarian hospitality**

I am looking forward to seeing you in Budapest. Sincerely yours,

László Rosivall, M.D., PhD., DSc.,
President

Semmelweis University, Faculty of Medicine
Department of Pathophysiology
International Nephrology Research & Training Center
Nagyvárad tér 4, 1089 Budapest, Hungary
Tel/fax: +36-1-2100-100
E-mail: rosivall@net.sote.hu

*A good part of the actual participation fee is sponsored by the **Hungarian Kidney Foundation** and other national and international organizations for the benefit of the physicians mainly from developing countries. Furthermore, a number of young applicants from developing countries will be supported by a partial/total participation fee waiver. To apply for this opportunity you are required to send a letter stating the reasons for the request of fee waiver together with your Curriculum Vitae and a letter of recommendation. The Organizing Committee will inform you of its decision in time.

The 14th Budapest Nephrology School is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) for 30 CME credits. The Course includes 43 hour scientific lectures and a final examination which can be locally evaluated according to national standards (in Hungary it is equal to 43 CME credits).

Faculty

T. Andreoli, J. Bargman, W. van Biesen, E. Cole, W. Couser, A. Covic, M. Fischereeder, A. Fogó, D. Goldsmith, S. Goral, J.H. Helderma, B. Iványi, K. Jager, M. Little, O. Mehls, A. Meyrier, I. Mucsi, M. Novák, K. Olgaard, J. Peti-Peterdi, E. Ritz, G. Schulman, N. Søren, T. Tóth



PROGRAM

August 25 (Saturday)	
08:00 – 09:30	REGISTRATION
	Venue: Hungarian Academy of Sciences Roosevelt tér 9. Budapest
	Joint Scientific Meeting of the Department of Medical Science of Hungarian Academy of Sciences and the 14th Budapest Nephrology School on the 20th Anniversary of Establishment Hungarian Kidney Foundation and the 2nd World Kidney Day 25 August, 20
	<i>Chairman:</i> L. Romics
09:30 – 10:00	Welcome Addresses and Official Opening L. Romics President of the Medical Chapter Hungarian Academy of Sciences L. Rosivall President of the Hungarian Kidney Foundation E. Ritz President-elect of the International Society of Nephrology W. Couser President of the American Society of Nephrology A. Covic Secretary General of the European Renal Association T. Andreoli Past President of the International Society of Nephrology T. Tulassay Rector of the Semmelweis University Budapest
August 25 (Saturday)	
BASIC SCIENCE	
<i>Moderator: László Rosivall (Budapest, Hungary)</i>	
10:00 - 10:45	Real-time Imaging of Kidney Functions in Vivo <i>János Peti-Peterdi</i>
10:45 - 11:30	Stem and Progenitor Cells in Renal Disease <i>Melissa Little</i>
11:30 - 12:15	Intrarenal Renin-Angiotensin Systems <i>János Peti-Peterdi</i>
12:15 - 13:15	Lunch
<i>Moderator: Thomas E. Andreoli (Little Rock, Arkansas, USA)</i>	
13:15 - 14:00	Overview of the Mechanism of Immune Glomerular Diseases <i>William Couser</i>
DISTURBANCES IN CONTROL OF BODY FLUID VOLUME AND COMPOSITION	
14:00 - 14:45	Control of Extracellular Fluid Volume and the Pathophysiology of Edema Formation <i>Thomas E. Andreoli</i>
14:45 – 15:15	Coffee break
<i>Moderator: William Couser (Seattle, Washington, USA)</i>	
15:15 - 16:00	Pathophysiology of Water Metabolism, Aquaporins: from Molecules to Medicine <i>Nielsen Soren</i>
16:00 - 16:45	Acid-Base Disorders, Acid-Base Quiz <i>Thomas E. Andreoli</i>
16:45 - 17:30	Clinical Disturbances of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism <i>Eberhard Ritz</i>
17:30 - 18:30	Buffet

August 26 (Sunday)	
	Venue: Department of Transplantation and Surgery Semmelweis University, Baross street 23. Budapest <i>Moderator: Eberhard Ritz (Heidelberg, Germany)</i>
09:00 – 09:45	Disorders of Potassium Balance Thomas E. Andreoli
CLINICAL NEPHROLOGY	
09:45 – 10:30	ANCA-positive and Anti-GBM RPGN <i>William Couser</i>
10:30 – 11:15	Meet the Professors
12:00-13:00	Guided Visit to the Hungarian Parliament 1357 Budapest, Kossuth Lajos square 1-3. Gate No. XII.
17:00 - 21:00	5th International Wine Symposium in conjunction with the 14th Budapest Nephrology School Hotel Platanus
17:00 - 17:10	Presidential Greetings <i>László Rosivall</i>
17:10 - 17:40	Cardiovascular Risk and Alcohol in General and Red Wine in Specific <i>Eberhard Ritz</i>
17:40 - 19:00	Elaboration on and Presentation of the Hungarian Wines <i>Ernő Péter Botos and András Csizmadia</i>
19:00 - 21:00	Dinner Special Hungarian Dishes Selected quality wines from the best known Hungarian cellars.
August 27 (Monday)	
CLINICAL NEPHROLOGY	
<i>Moderator: Alain Meyrier (Paris, Germany)</i>	
08:30 - 09:15	Diabetic Nephropathy <i>Eberhard Ritz</i>
09:15 - 10:00	Acute Renal Failure <i>Joanne Bargman</i>
10:00 - 10:45	Primary Glomerular Disease <i>Joanne Bargman</i>
10:45 - 11:15	Coffee break
<i>Moderator: Simin Goral (Philadelphia, Pennsylvania, USA)</i>	
11:15 - 12:00	Management of Lupus Nephritis <i>Joanne Bargman</i>
12:00 - 12:45	Tubulointerstitial Diseases, Urinary Tract Infection, Pyelonephritis <i>Alain Meyrier</i>
12:45 - 13:45	Lunch
<i>Moderator: Otto Mehls (Heidelberg, Germany)</i>	
13:45 - 14:30	Malignancies in Patients with Renal Insufficiency <i>Michael Fischereeder</i>
APPROACH TO THE PATIENT WITH RENAL DISEASE	
14:30 - 15:15	Kidney Biopsy <i>Eberhard Ritz</i>
15:15 – 15:45	Coffee break
PSYCHONEPHROLOGY	
<i>Moderator: Edward Cole (Toronto, Canada)</i>	
15:45 - 16:30	Psychosocial Problems and Quality of Life in Patients with CKD <i>István Mucsi</i>
16:30 - 17:15	Sleep Disorders in Patients with CKD <i>Márta Novák</i>
17:15 - 18:15	Buffet
19:00 - 20:00	Concert Organ playing by: Prof. Dr. János Borvendég <i>Venue: St. Stephen Basilica</i>

August 28 (Tuesday)	
CONTINUED CLINICAL NEPHROLOGY	
<i>Moderator: Michael Fischereeder (Munich, Germany)</i>	
09:00 - 09:45	Pregnancy and Renal Disease <i>Simin Goral</i>
HYPERTENSION	
09:45 - 10:30	Essential Hypertension and Treatment <i>Alain Meyrier</i>
CHRONIC RENAL FAILURE	
10:30 - 11:15	Renal Anemia <i>David Goldsmith</i>
11:15 - 11:45	Coffee break
<i>Moderator: David Goldsmith (London, UK)</i>	
11:45 - 12:30	Actual Problems of CKD-Bone Mineral Metabolism <i>Otto Mehls</i>
12:30 - 13:15	Targeting Vascular Damage (Stiffness, Calcifications) in CKD Beyond Blood Pressure <i>Adrian Covic</i>
13:15 - 14:15	Lunch
<i>Moderator: Adrian Covic (Iasi, Romania)</i>	
14:15 - 15:00	Secondary Hyperparathyroidism – an Update on Pathophysiology and Treatment <i>Klaus Olgaard</i>
15:00 - 15:45	Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease <i>Eberhard Ritz</i>
15:45 - 16:30	Renoprotection in General and Aldosterone Inhibition <i>Adrian Covic</i>
16:30 - 16:45	Buffet
August 29 (Wednesday)	
RENAL REPLACEMENT THERAPY	
<i>Moderator: J. Harold Helderma (Nasville, TN, USA)</i>	
09:00 - 09:45	Hemodialysis Adequacy <i>Gerald Schulman</i>
09:45 - 10:30	Complication in Hemodialysis, Vascular Access <i>Gerald Schulman</i>
10:30 - 11:15	Peritoneal Dialysis <i>Wim van Biesen</i>
11:15 - 11:45	Coffee break
<i>Moderator: Gerald Schulman (Nasville, TN, USA)</i>	
11:45 - 12:30	Important Lessons from the DOPPS: Implications for Continuous Quality Improvement <i>David M. Mendelssohn</i>
12:30 - 13:15	Intensive Care Nephrology <i>Wim van Biesen</i>
13:15 - 14:15	Lunch
RENAL TRANSPLANTATION	
<i>Moderator: Klaus Olgaard (Copenhagen, Denmark)</i>	
14:15 - 15:00	Recurrent Diseases after Transplantation <i>Simin Goral</i>
15:00 - 15:45	Evaluation of Kidney Transplant Recipients and Donors <i>Simin Goral</i>
15:45 - 16:15	Coffee Break
<i>Moderator: Wim van Biesen (Gent, Belgium)</i>	
16:15 - 17:00	Transplantation With Expanded Criteria Kidney Donors <i>Edward Cole</i>
17:00 - 17:45	Post-transplant Bone Disease <i>Klaus Olgaard</i>
19:00 - 21:30	Farewell Dinner Hotel Platanus

August 30 (Thursday)	
CONTINUED RENAL TRANSPLANTATION	
<i>Moderator: Edward Cole (Toronto, Canada)</i>	
08:00 - 08:45	Immunosuppressive Drug Minimization Regimens in Renal Transplantation <i>Edward Cole</i>
08:45 - 09:30	Immunosuppression: Mechanisms of Action <i>J. Harold Helderman</i>
09:30 - 10:00	Coffee break
RENAL PATHOLOGY	
<i>Moderator: Ágnes Fogó (Nasville, TN, USA)</i>	
10:00 - 10:45	Renal Pathology <i>Ágnes Fogó</i>
10:45 - 11:30	Pathology of kidney allograft dysfunction <i>Béla Iványi</i>
11:30 - 12:15	Examination
12:15 - 13:15	Lunch
13:15 - 14:00	Renal Pathology Quiz <i>Tibor Tóth</i>
EPIDEMIOLOGY	
14:00 - 14:45	ERA-EDTA Registry; Evaluation and Pitfalls of Biostatistics <i>Kitty Jager</i>
14:45 - 15:30	Concluding remarks

Alapító okirat a „Center of Excellence” Hungarian Kidney Foundation/ „Kiválósági Központ” Magyar Vese-Alapítvány cím alapítására

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával a fenti cím/elismerés alapítására határozta el magát az alábbiak szerint:

1. A nephrologia vagy valamely határterületének nemzetközi szinten is kiemelkedő aktivitású egységei (kutató-, és/vagy betegellátó-, és/vagy oktató intézmény, csoport stb.) pályázhatnak a fenti címre.
2. A sikeres pályázat feltétele, hogy az adott szakterületen dolgozók együttesében legalább egy vezető beosztású, nemzetközileg ismert és elismert, tudományos fokozattal, tevékenységgel és publikációval rendelkező szaktekinetly aktívan részt vegyen.
3. A pályázónak rendelkeznie kell az adott szakterület műveléséhez szükséges nemzetközi szintű infrastruktúrával. A műszereken és egyéb berendezéseken túlmenően ehhez hozzátartoznak a modern informatikai eszközök, illetve a nemzetközi és a hazai folyóiratokkal és könyvekkel rendelkező könyvtár is.
4. A „Center of Excellence”-nek, „Kiválósági Központ”-nak élen kell járnia a szakterületi utánpótlás nevelésében, a graduális és a postgraduális képzésben is.
5. A pályázó vállalja, hogy aktivitásáról, eredményeiről minden évben a szakterület művelői számára könnyen hozzáférhető formában írásban vagy szóban nyilvánosan beszámol.

A címre pályázni lehet minden évben április 15-ig a Magyar Vese-Alapítvány elnökéhez címzett és a titkárságra küldött a fentieket bizonyító adatokkal. A pályázat eredményességéről és annak kihirdetési helyéről és idejéről szakértők bevonásával az Alapítvány elnöke dönt.

A nyertes pályázó jogosult a cím használatára mindaddig, amíg a fenti feltételek fennállnak. Ezek esetleges változását a pályázó köteles bejelenteni az Alapítványnak, ugyanakkor az Alapítvány időről-időre ellenőrzi a feltételek meglétét.

A cím használata mellett a nyertes pályázó egy tagot delegálhat a Magyar Vese-Alapítvány Tanácsadó Testületébe.



The 14th Budapest Nephrology School

(Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of **ISN** and **ERA-EDTA**

2007 August 25 – August 30

Application Form

(Download: www.nephroschool.sote.hu)

Please complete and return (e-mail: vona@blaguss-congress.hu, cc. rosivall@net.sote.hu,

fax: +36-1-210-2956)

First name

Family name

Title

Organisation

Address

Postal code Country

Phone Fax E-mail

Arrival date Departure date

I would like to share the room with

Registration deadline: *Please register as soon as possible („Early bird...!”)*

Participation fee (790 EURO)* includes:

- **Attendance to nephrology refresher course**
- **Accommodation** (in a three star hotel from August 25 to August 30 in a double bed room)
- **Full boarding** (breakfast, lunch, dinner and refreshments)
- **Social programs** (Please indicate if you would like to take part on it
 - Wine tasting Symposium
 - Parliament tour
 - Organ Concert at St.Stephan Basilica
- **50% support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation**
Eds: Thomas E. Anreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall
- **Hungarian hospitality**

Payment: Please indicate your choice: bank transfer or on-site (cash)

Bank transfer to **Hungarian Kidney Foundation (School 2007), OTP Bank Budapest,**

Account no: 11763055-24709882, SWIFT Code: OTPVHUBB,

IBAN code: HU55 1176 3055 2470 9882 0000 0000

*For further information and application for fellowship:

L. Rosivall, President, Semmelweis University ,

Nagyvárad tér 4. 1089 Budapest, Hungary;

Tel/Fax: +36 1 210 2956,

e-mail: rosivall@net.sote.hu



A VESE VILÁGNAPJA 2007. március 8.



A krónikus vesebetegség és az általa okozott szív és érrendszeri betegségek előfordulása járványszerűen növekszik az egész világon, a megbetegedés és halálozás száma alapján pedig már népbetegségnek számít. Hazánkban a cukorbetegség és a magasvérnyomás betegség okozta vesekárosodás legalább 500000 felnőttet érint. A krónikus vesebetegséggel élő, magasvérnyomásban, vagy cukorbetegségben szenvedők jóval nagyobb szív és érrendszeri károsodás kockázatával rendelkeznek, mint a nem vesebetegek. A becslések szerint 2015-re a világon 36 millió embernek lesz krónikus vesebetegsége.

A krónikus vesebetegségekre történő figyelemfelhívás, a vesebetegségek megelőzése és korai felismerése érdekében a Nemzetközi Vese Társaság és a Vesealapítványok Nemzetközi Szervezete javasolta a VESE VILÁGNAPJÁNAK a megtartását minden év márciusának második csütörtökén, ami 2007-ben március 8.-ára esik.

Az egész világon a legtöbb embernél a cukorbetegség, vagy magasvérnyomás betegség hosszú időn keresztül fennáll úgy, hogy nincs semmilyen tünete. Sok betegnél évtizedekkel később a kialakult szövődéymes vesebetegség utolsó stádiuma okozza a jellemző tüneteket. Akkor már kevés lehetőség van a gyógyításra, a veseműködés fenntartására és csak a dialízis kezelés pótolhatja a vese funkcióinak egy részét. Szerencsés esetben átültetett vesével, vese-transzplantációval új életet kezdhet a beteg.

Egyszerű vizsgálatokkal azonban ellenőrizhető a vese működése. A korai – még tünetmentes időszakban is – kideríthető a fennálló vesebetegség, a krónikus veseelégtelenség. Ma már számos korszerű lehetőség található a vesebetegségek kezelésére, illetve gyógyítására. A megelőzésben és a korai felismerésben kiemelkedő jelentősége van a házi orvosok ez irányú, szűrővizsgálatainak, egészségnevelő, kockázatcsökkentő és gyógyító tevékenységének, valamint a vesegyógyászati szakellátásnak és gondozásnak.

Az egészség megőrzése, az egészséges életmód még kevés embernél tudatos magatartás. A dohányzás, az elhízás vesekárosító hatású lehet, hasonlóan a cukorbetegséghez, a magasvérnyomás betegséghez és a szívelégtelenséghez. A krónikus vesebetegség megelőzése, a korai felismerés és szakorvosi kezelés egyike lehet a szív és érrendszeri megbetegedést és halálozást csökkentő tényezőknek, és megelőzheti a krónikus vesebetegség népbetegséggé válását.

Ezért a VESE VILÁGNAPJA alkalmából felhívjuk mindenkiné a figyelmét a vese egészség-megőrzésének fontosságára. Kérünk minden tudományos társaságot, szakmai és civil szervezetet, beteggyűlést, hogy tevékenységével járuljon hozzá a krónikus vesebetegségek okozta szív és érrendszeri kockázatok csökkentéséhez és hívja fel a figyelmet a krónikus vesebetegségek korai felismerésének és kezelésének jelentőségére.

Dr. Kiss István
a nephrologia és művesekezelés
országos szakfelügyelő főorvosa

Prof. Dr. Rosivall László
a Magyar Vesealapítvány elnöke

Prof. Dr. Nagy Judit
a Magyar Nephrologiai Társaság
örökös tiszteletbeli elnöke

Prof. Dr. Türi Sándor
a Magyar Nephrologiai Társaság
elnöke



XII. Debreceni Nephrologiai Napok országos továbbképző tanfolyam 2007. május 30.-június 2.

www.nephrologia.com

Az 50 kreditponttal akkreditált XII. Debreceni Nephrologiai Napokon (DNN) 17 szekcióban 70 felkért előadás fog elhangzani a klasszikus klinikai nephrologiai témákon kívül a *hypertonologia, diabetologia, lipidologia, cardiologia, angiologia, hematologia, táplálkozástudomány, endocrinologia* és *transzplantologia* nephrologiai határterületi kérdéseiről.

Akkreditáció:

Orvosoknak: 50 kreditpont

PhD-hallgatóknak: 0,8 kreditpont

Egészségügyi szakdolgozóknak: akkreditációra előterjesztve (előző évben: 40 kreditpont)

Ajánlott: belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, hypertonologus, diabetologus, aneszteziológus, családorvos, rezidens kollégák és PhD-képzésben részt vevők számára.

A konferencia és a kiállítás ideje, helye:

2007. május 30.-június 2. Debreceni Egyetem OEC Elméleti Tömb

A tanfolyam díja:

2007. április 30-ig történő jelentkezéssel és befizetéssel:

<i>Orvosoknak és kísérőknek:</i>	15 000,- Ft +20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 29):	17 000,- Ft +20% Áfa
A kongresszus idején (május 30-június 2):	20 000,- Ft +20% Áfa
<i>Nővéreknek:</i>	10 500,- Ft +20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 29):	12.000,- Ft +20% Áfa
A kongresszus idején (május 30-június 2):	15.000,- Ft +20% Áfa

A regisztrációs díj befizetése az alábbiakra jogosít:

- szakmai programok (május 30.-június 2.)
- szakmai verseny (június 2.)
- tanfolyamzáró teszt (június 2.)
- magyaros est (május 30.)
- koncert (május 31.)
- grill-party (június 1.)
- a DNN helyszíneinek térképe (postázzuk)
- kongresszusi táská, névkitűző, ruhatár
- részvételről szóló oklevél

Jelentkezési lehetőségek:

A kongresszus honlapján (www.nephrologia.com)

- On-line regisztrálás
- Letölthető regisztrációs lap kinyomtatásával és mail-ben vagy postai elküldésével

Cím: XII. Debreceni Nephrologiai Napok
Debreceni Egyetem OEC
Belgyógyászati Intézet
I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk a hallgatóságnak és a kiállítóknak:

Dr. Kárpáti István és Pápai Zsuzsanna
Tel./Fax./üzenetrögzítő: (52) 413-653
E-mail: karpati@internal.med.unideb.hu

PÁLYÁZAT

A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet

- A) hypertóniával kapcsolatos klinikai és elméleti tudományos kutatás,
- B) külföldi, illetve belföldi kongresszusi részvétel,
- C) külföldi, illetve belföldi tanulmányúti ösztöndíj,
- D) külföldi előadó meghívása,
- E) szakkönyvvásárlás,
- F) PhD képzés

maximum 1,5 millió forintos támogatására, hogy ezzel is hozzájáruljon a hazai hypertonológia fejlesztéséhez.

A pályázatot három példányban kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához postai úton (Dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A.), valamint e-mailen is (atisler1@t-online.hu).

Utazási pályázatot folyamatosan lehet benyújtani, tudományos pályázatot pedig évente kétszer, március 15-ig, illetve szeptember 15-ig. Az elbírálás a pályázat tudományos értéke, megvalósíthatósága, hazai hypertonológia fejlesztéséhez történő hozzájárulása, valamint a pályázó szakmai háttere, hazai és nemzetközi aktivitása alapján történik. A pályázók az eredményről levélben kapnak értesítést. *Az eredményes pályázatok (pályázó neve, pályázat címe, a támogatás összege) a Hypertonia és Nephrologia c. folyóiratban is megjelennek.*

A pályázatnak az alábbiakat kell tartalmaznia minden esetben:

- I. Pályázati címlap
a pályázó neve:
munkahelye
postai címe
telefonszáma
faxszáma
e-mail címe
- II. Pályázat címe
A kért támogatás összege
A pályázat 10 soros összefoglalása
- III. Részletes tudományos életrajz
- IV. Publikációs aktivitás
 - a) eredeti publikációk száma
angol nyelvű publikációk száma
magyar nyelvű publikációk száma
 - b) könyvek száma
 - c) könyvfejezetek száma
 - d) az összes impakt faktor (absztrakt nélkül)
 - e) az utolsó 5 év publikációinak impakt faktora (absztrakt nélkül)
 - f) az összes idézettség

- IV. A legfontosabbnak vélt 10 publikáció részletes adatai (szerzők, cím, folyóirat, kötet, oldal, év, impakt faktor)

- V. A pályázat típusától függően a megfelelő rész

- A) *Tudományos kutatási és ösztöndíj pályázat esetén*
A tudományos kutatás kifejtése (maximum 5 oldal)
 - a) téma jelentősége
 - b) nemzetközi és hazai előzményei
 - c) munkahipotézis, célkitűzés
 - d) kísérleti terv
 - e) alkalmazott módszerek
 - f) várt eredmények
 - g) költségvetés

Jelenleg futó kutatási támogatások (OTKA, ETT, OMFB stb.) címe, összege és ideje

- B) *Kongresszusi támogatási pályázat esetén*
beküldött / elfogadott absztrakt
kongresszusi tájékoztató
várható költségek és egyéb támogatások
- C) *Ösztöndíj esetén*
munkaterv (várható hasznosítás)
fogadó intézmény nyilatkozata
várható költségek és egyéb támogatások
- D) *Külföldi előadó meghívása*
a vendég életrajza és programja
várható költségek és egyéb támogatások
- E) *Szakkönyvvásárlás esetén*
milyen könyvtárba kerül a könyv
kik férnek hozzá
- F) *PhD képzés esetén*
disszertáció várható címe
eddiggi eredmények, publikációk
fokozat szerzés költségei

Dr. Tislér András

Dr. Préda István

az MHT Tudományos Bizottság
titkára elnöke

Pályázati Felhívás a Magyar HYPERTONIA Társaság Tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság két tudományos díjat hirdet meg, amelyek pályázat útján nyerhetők el. A tudományos díjak neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú Közleménye Díj”

Az egyik díj magyar, míg a másik angol nyelvű közleményt jutalmaz.

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első szerzője legyen
- a tudományos közlemény közlésének időpontja: 2006. 01. 01. – 2006. 12. 31.
- a pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság a magyar nyelvű közlemény esetén csak továbbképző jellegű, összefoglaló publikációt értékel
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktoriall rendelkező lapban történt megjelenést értékel

A pályázatok beküldési határideje: 2007. szeptember 15.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a Társaság Elnöksége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100–100 ezer forint. *A díj átadásakor a díjazott röviden összefoglalja publikációinak eredményeit és azok jelentőségét.*

A pályázat (kérvény, illetve az adott publikáció) a következő címre nyújtható be:

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára

- elektronikusan (*atisler1@t-online.hu*), vagy
- levél formában 3 példányban: Dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, 1. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a. A borítékra ráírandó: „MHT Az Év Legkiemelkedőbb Közleménye Díj”

Dr. Préda István
MHT Tudományos Bizottság Elnöke

Dr. Tislér András
MHT Tudományos Bizottság titkára

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

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

FORMAI SZEMPONTOK

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

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

for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (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 (vezetéknév, majd keresztnév elsobetűs 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 elfoga-

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

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

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

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

Dr. Alföldi Sándor

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