

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2008; 12 (3):83–110.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

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

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, 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:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549

Mobil: (+36) 30 992-8538

E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő

Borítótér: Gál Tibor

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- 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 2008; 12 (3):83–110.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Pathogenesis of IgA nephropathy*
John Feehally. 85
- Az antihypertesiv kezelés helyzete
Status of antihypertensive therapy
Farsang Csaba és Alföldi Sándor. 89

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Enuresis nocturna diagnosztikája és kezelése
Diagnostics and treatment of nocturnal enuresis
Szabó László 93
- A sevelamer hatása az aorta pulzushullám terjedési sebességre hemodializált betegekben:
prospektív, megfigyeléses vizsgálat
Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis:
A prospective observational study
El Hadj Othmane Taha, Bakonyi Géza, Egresits József, Fekete Bertalan Cs, Fodor Erzsébet,
Járai Zoltán, Jekkel Csaba, Nemcsik János, Szabó András, Szabó Tamás, Kiss István,
Tislér András 100

TÁRSASÁGI HÍREK. 106

Pathogenesis of IgA nephropathy

John Feehally

John Walls Renal Unit

University Hospitals of Leicester & Department of Infection, Immunity & Inflammation, University of Leicester, UK

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (3)85–88.

SUMMARY A hypothesis can therefore be proposed for the pathogenesis of IgAN. This hypothesis suggests that an abnormal mucosa marrow axis, perhaps because of changes in T-cell homing, results in the production of mucosal type plgA1 in the marrow which thus reaches the serum. This plgA1 has the propensity to deposit in the mesangium and provoke glomerular injury.

It is important however to remember that there is as yet no proof that IgAN is a single disease and it is probable that more than one mechanism will eventually be found which results in mesangial IgA deposition. Of course the glomerular response to IgA deposition may be the most important factor deciding the eventual outcome. Even if an individual develops abnormalities resulting in the circulation of potentially pathogenic plgA1, if that individual does not mount a significant inflammatory response to its deposition, or indeed is able to resolve that inflammation without subsequent scarring, then the outcome will be good.

Key words: IgA nephropathy, pathogenesis, polymeric IgA1

Address for correspondence:

Professor John Feehally
John Walls Renal Unit
Leicester General Hospital
Gwendolen Road
Leicester
LE5 4PW
United Kingdom

INTRODUCTION

IgA nephropathy is the commonest pattern of glomerulonephritis in all parts of the world where renal biopsy is widely practised. There has been substantial progress in this field over the last decade, although our new understanding has not yet led directly to therapeutic progress. In this article I will focus on pathogenic mechanisms specific to IgAN, in particular mechanisms by which IgA is deposited in the mesangium and then provokes injury.

DEFINITION AND VARIABILITY OF IgAN

IgAN is defined by diffuse dominant mesangial deposition of IgA in association with other pathological and clinical evidence of glomerulonephritis. It has been reported in association with a wide range of possible etiological factors, often called “secondary” IgAN. It may sometimes be

associated with an IgA-mediated small vessel vasculitis typically with skin, joint and gut manifestations, usually known as Henoch-Schönlein Purpura. But the great majority of IgAN is not associated with any known specific etiological agents and is often called “primary” IgAN.

PATHOLOGICAL VARIATION

Jean Berger who originally reported the disease in 1968 (1) also made early observations that degree of glomerular injury was highly variable in IgAN even when there was diffuse global mesangial IgA deposition. Mesangial hypercellularity can be segmental or global, there may be slowly progressive glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Occasionally it may be a much more acute injury with severe glomerular inflammation and crescent formation (crescentic IgAN). Berger also noted that IgAN could recur after renal transplantation (2) and

we now know that at least 50% of those with IgAN who receive a renal transplant will develop mesangial IgA deposits, although the recurrence of overt glomerulonephritis may be gradual and may not be inevitable (3).

CLINICAL VARIATION AND OUTCOME

The commonest presentation of IgAN is recurrent macroscopic haematuria (typically provoked by mucosal infection) on a background of persistent microscopic haematuria with or without proteinuria. Nephrotic syndrome is an unusual presentation (<5% in most adult series, more common in children). A significant proportion of patients are detected later in the course of the disease when there is significant proteinuria, hypertension, and reduction in GFR. It is often assumed that these patients all have the same clinico-pathological entity and it is merely a matter of timing of detec-

tion. However there is no direct proof that this is the case and it remains possible that IgAN will eventually prove to be a number of entities in which mesangial IgA deposition and subsequent renal injury occur by a variety of pathogenic processes.

It is typically stated that 20-25% of those with IgAN will develop renal failure over 25 years of follow up (4). But these observations critically depend on inclusion criteria for any cohort being studied. If there is a low threshold for renal biopsy for patients with minor urine abnormality, the detected prevalence of IgAN will increase, but this will include large numbers of patients with a good prognosis thus modifying the apparent cohort outcome. Individual prognosis depends on a more careful evaluation of the clinical and pathological features. Not unexpectedly the extent of glomerulosclerosis and tubulo-interstitial fibrosis, the presence of heavy proteinuria and hypertension, a significant reduction in GFR at the time of biopsy, all confer an adverse prognosis (4). Neither intensity of IgA deposition, nor associated C3 deposition, modify outcome.

GEOGRAPHIC AND GENETIC VARIATION

The prevalence of IgAN, usually measured as the proportion of patients with primary glomerular disease undergoing renal biopsy who have IgAN, would appear to vary around the globe. For example, it is significantly lower in North American than Europe, and lower still in Blacks in North America and Africa; on the other hand significantly higher in Asia especially in the Pacific Rim. Some of these apparent differences may relate to differences in biopsy practice, but there do seem to be genuine variations which appear to have a racial and therefore genetic background. Progress in the genetics of IgAN has been slow, and as yet no specific genetic markers associated with primary IgAN have consistently been identified (5). This genetic heterogeneity may itself be informative, implying that IgAN is not a single entity. A small number of large kindreds with

IgAN have been identified around the world (notably in Kentucky, northern Italy, and Canada) and studies so far imply three separate areas of the genome to be associated with IgAN in each of these three kindreds, again pointing to considerable heterogeneity (5).

PATHOGENESIS

This background of clinical, pathological and genetic variability must be taken into account in providing a rational understanding of the pathogenesis of IgAN, and such variability implies it is improbable that a single pathogenic pathway will be identified. Although IgA (with or without IgG and C3) is deposited in the mesangium in IgAN, subsequent glomerular inflammation is not inevitable, and such inflammation may resolve completely without leading to scarring and renal failure. It is likely that mechanisms of injury which follow once glomerular inflammation has been initiated are generic, and not different from other chronic glomerular diseases. It is in this area that therapeutic progress has been made through increasing understanding of the importance of very tight blood pressure control, and blockade of the renin-angiotensin system to minimise proteinuria.

But this article will focus on pathogenic mechanisms specific to IgAN associated with mechanisms by which IgA is deposited in the mesangium and then provokes injury. It has been long known that most of the IgA deposited in the kidney in IgAN is polymeric IgA1. There is considerable evidence that in IgAN that some of the circulating IgA is structurally abnormal ('pathogenic IgA') which may favour renal injury by a number of possible mechanisms including increased interaction of 'pathogenic IgA' with mesangial matrix, increased formation of immune complexes and macromolecular aggregates of IgA which favour deposition and stimulus of inflammation, and interactions with mesangial IgA receptors (there appears to be more than one mesangial IgA receptor and characterisation of these receptors is not yet definitive

(6). At the same time 'pathogenic IgA' may be less susceptible to clearance by the liver and circulating myeloid cells thus favouring its persistence in the circulation. There is emerging evidence for each of these propositions, although none is yet definitively established.

THE HUMAN IgA SYSTEM

Polymeric IgA (pIgA) is mostly produced by the mucosal immune system reaching mucosal fluids as secretory IgA; little of this reaches the circulation. The majority of circulating IgA is monomeric IgA1 (mIgA1) produced by the bone marrow. IgA production is under T-cell control and there is a well-orchestrated mucosa-marrow axis influencing the site production of IgA, a key factor in this is the expression by T-cells of homing receptors which direct the return of circulating T-cells to the mucosa or marrow.

SITE OF PRODUCTION OF MESANGIAL IgA

The original view was that pIgA1 in the kidney was mucosally derived (particularly because of the clinical association between mucosal infection and haematuria in IgAN) but this is not borne out by available data from examination of bone marrow and bowel mucosa, and also from immunisation studies. The balance of this evidence indicates a reduction in pIgA1 production in the mucosa and an increased production in the marrow (6). There is early evidence that this may be explained in part by altered balance of homing receptor expression by circulating T-cells which might favour homing of T-cells to the marrow (7).

MECHANISMS OF DEPOSITION OF pIgA1 IN THE MESANGIUM

An altered site of pIgA1 production is not a direct or sufficient explanation for mesangial deposition. The possibility of structural abnormality of pIgA1 in IgAN has led to studies of IgA glycosylation. All immunoglobulins are glycoproteins and all have N-linked glycosylation. IgA1 is very unusual in also having O-linked glycosylation concentrated in the

hinge region of the molecule (IgA2 has no hinge region). Of other immunoglobulins only IgD also has a hinge region with O-glycosylation. Theoretically alterations in O-glycans at the hinge region of IgA1 could substantially alter its structural and functional characteristics, interfering with tertiary and quaternary structure of the molecule, and therefore potentially altering interactions of IgA1 with antigens, receptors, and complement, and modifying polymerisation (8).

There is now extensive evidence of altered O-glycosylation of the hinge region of serum IgA1 in IgAN, that alteration being characterised by reduced galactosylation and probably also sialylation (8). This is simply identified by changes in the binding of specific lectins to IgA1, and has been confirmed by more precise but complex techniques including electrophoresis of carbohydrates released from IgA1 (8), and also by techniques based on mass spectrometry (8). This is not “an all or none phenomenon” in which all IgA1 molecules have reduced O-glycans, rather the evidence suggests a shift in the proportion of IgA1 molecules with underglycosylation. There is emerging interest that a serum lectin binding assay may in due course become a diagnostic test for IgAN, avoiding the need for renal biopsy, although the specificity and sensitivity of such an assay still falls short of clinical requirements (9).

Alterations in O-glycosylation of serum IgA1 have now been detected in IgAN, and in Henoch-Schönlein purpura with nephritis; but not in children with Henoch-Schönlein purpura and no nephritis, nor in a number of other glomerular diseases not associated with IgA deposition (8). Two studies now provide evidence of a similar alteration of O-glycosylation in IgA1 eluted from the mesangium in IgAN (8).

It is possible that altered O-glycosylation favours direct interaction between IgA1 and mesangial matrix thus favouring IgA deposition. There is also evidence that altered O-glyco-

sylation of IgA1 increases its self-aggregation into macromolecular complexes and also favours the production of IgA1-IgG immune complexes, IgA1 acting as antigen (8). Thus altered glycosylation favours production of large molecular weight aggregated IgA1 which will deposit more easily.

It is known that normal human IgA interacts with human mesangial cells *in vitro* to produce a proliferative response with the production of a range of pro-inflammatory cytokines, and growth factors, and also to activate complement. There is now some evidence that serum IgA1 from patients with IgAN may exaggerate some of these *in vitro* responses, but as yet no direct evidence that this alters disease activity and progression. One study suggests a correlation of altered IgA1 glycosylation with the severity of histological injury (10), but in our own studies there is no evidence of any clinical or outcome correlations with altered glycosylation.

MECHANISM OF ALTERED O-GLYCOSYLATION

The galactosyltransferase responsible for addition of galactose to the O-glycans of IgAN has been studied as a likely explanation for the altered O-glycosylation. This core 1-3 galactosyltransferase (C1GalT1) requires a chaperone protein Cosmc which is necessary for folding and stability of the enzyme. One early study suggested reduction in the functional activity of C1GalT1 in circulating B cells in IgAN leading to the hypothesis that an enzyme defect may be at the heart of the pathogenesis (11). One study also suggests reduction in Cosmc gene expression in peripheral blood B-cells although no alteration in gene expression in C1GalT1 (12). On the other hand more recent studies in bone marrow have identified no abnormality in enzyme function or C1GalT1 and Cosmc gene expression in bone marrow in IgAN (13). Furthermore, if there were a widespread enzyme abnormality of O-glycosylation it might be expected that sim-

ilar glycosylation abnormalities would be found in IgD as well as in IgA1 but this is not the case (14).

Most recently evidence has been presented from studies of IgA1-secreting cell lines derived from patients with IgAN which suggest that the primary abnormality in IgA glycosylation in IgAN may be premature sialylation of the core N-acetylgalactosamine moiety, which in turn prevents its galactosylation and resulting in truncated O-glycan chains (15). This is supported in these cell lines by increased gene expression and activity of one of the sialyltransferases, ST6GalNAcII, and downregulation of C1GalT1 and Cosmc (15).

The evidence therefore points to two major abnormalities of IgA biology so far identified in IgAN – a shift in the site of production of polymeric IgA1 from mucosa to marrow, and altered glycosylation of circulating IgA1. These two abnormalities may be associated, since there is some evidence that pIgA1 synthesised against mucosal antigens may have a different O-glycosylation pattern to pIgA1 directed against bone marrow antigens (16). It is possible that the “abnormal” glycosylation of circulating IgA1 found in IgAN is in fact a consequence of the shift of mucosal antibody production to the marrow, so that the glycosylation pattern of mucosal IgA appears in serum IgA rather than to a fundamental glycosylation defect.

CONCLUSION

There has been significant progress in the last decade in our understanding of the abnormalities of pIgA1 in IgAN which favour its deposition in the kidney and the subsequent injury. However more progress is required before the full range of pathogenic mechanisms in IgAN are understood, and IgAN can be properly classified on the basis of disease mechanism(s) leading to IgA deposition and injury. As yet our growing knowledge has not led to the potential for new therapeutic strategies which may modify the early phases of IgAN.

REFERENCES

1. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc* 1969; 1:939.
2. Berger J. Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int* 1975; 7:232-241.
3. Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2004; 24:287-291.
4. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors *Am J Kidney Dis* 2001; 36:227-237.
5. Beerman I, Novak J, Wyatt RJ, Julian BA, Gharavi AG. The genetics of IgA nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 325-338.
6. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, Feehally J. Immunopathogenesis of IgA nephropathy. *Sem Immunopathol* 2007; 29:427-43.
7. Batra A, Smith AC, Feehally J, Barratt J. T-cell homing receptor expression in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplant* 2007; 22: 2540-2548.
8. Barratt J, Smith AC, Feehally J. The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology* 2007; 12: 275-284.
9. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, Huang WQ, Anreddy SR, Hall S, Hastings MC, Lau KK, Cook WJ, Novak J. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(11):1148-54.
10. Xu LX, Zhao MH. Aberrantly glycosylated serum IgA1 are closely associated with pathologic phenotypes of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:167-172.
11. Allen AC, Topham PS, Harper SJ, Feehally J. Leucocyte beta 1,3 galactosyltransferase activity in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:701-706.
12. Qin W, Zhou Q, Yang LC, Li Z, Su BH, Luo H, Fan JM: Peripheral B lymphocyte beta1,3-galactosyltransferase and chaperone expression in immunoglobulin A nephropathy. *J Intern Med* 2005; 258:467-477.
13. Buck KS, Smith AC, Molyneux K, El-Barbary H, Feehally J, Barratt J. B cell O-galactosyltransferase activity, and expression of O-glycosylation genes in bone marrow in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2008 Mar 5 (Epub ahead of print1.)
14. Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K, Feehally J, Barratt J: O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1192-1199,.
15. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Vu HL, Novak L, Julian BA, Tomana M, Wyatt RJ, Edberg JC, Alarcón GS, Kimberly RP, Tomino Y, Mestecky J, Novak J. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008 Feb; 118(2):629-39.
16. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. Glycosylation of serum and mucosal IgA antibody responses in IgA nephropathy. *J Amer Soc Nephrol* 2006; 17:3520-8.

Az antihypertensív kezelés helyzete

Status of antihypertensive therapy

Farsang Csaba és Alföldi Sándor

Főv. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Kardiometabolikus Centrum

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (3):89-92.

ÖSSZEFOGLALÁS A hypertonia kezelésének fő célja továbbra is a vérnyomás megfelelő csökkentése. Az ajánlások szerint a legtöbb nagykockázatú hypertoniás beteg kombinált kezelést igényel a megfelelő vérnyomás célérték eléréséhez. A különböző antihypertensív szerek ugyanakkor azonos vérnyomás csökkentő hatás esetén klinikailag is jelentős eltérésekkel befolyásolják a betegek vércukrát, lipidértékeit, inzulin-, kálium-, kreatininszintjét, albuminürítését, 24 órás vérnyomás-dinamikáját, centrális vérnyomását, szívfrekvenciáját, testsúlyát, valamint az egyes hypertoniás szervkárosodásokat. Ezek a különbségek különösen fontosak a hypertoniával járó metabolikus szindrómában, 2-es típusú diabetesben vagy vascularis betegségben szenvedők esetén. Az újabb vizsgálatok a RAS-gátlói, a kalcium antagonisták, az indapamid és különösen ezek fix kombinációit elsőként választó antihypertensív kezelés jelentőségét hangsúlyozzák a nagykockázatú hypertoniás betegek esetében.

Kulcsszavak: hypertonia, rizikófaktorok, preventio, fix-kombinációs kezelés

SUMMARY The main goal of antihypertensive treatment remains the appropriate decrease of blood pressure per se. According to current guidelines, most high-risk hypertensive patients require combined antihypertensive treatment in order to achieve optimal control of blood pressure. Different agents with comparable antihypertensive action have significantly and clinically important differential effects on multiple metabolic and hemodynamic variables, including glucose, lipid profiles, insulin, potassium, creatinine, albumin excretion, 24-hour blood pressure control, pulse rate, body weight, central pressure and individual target organ damages. These differences are especially important in hypertensive patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes, and vascular disease. The importance of antihypertensive treatment with RAS-blockers, calcium channel blockers, indapamide and fixed-dose combination as a first line therapy in hypertensive patients with high cardiovascular risk has been demonstrated in the latest clinical trials.

Key words: hypertension, risk factors, prevention, fixed-combination drug therapy

A HYPERTONIA ÚJ, ÁTFOGÓ, TÖBBDIMENZIÓS MEGKÖZELÍTÉSE

A hypertoniát sokáig izolált kóros tünetnek tekintették, és a kezelés egyetlen célja a vérnyomás csökkentése volt. Ez a megközelítés megfelelően hatékony volt a stroke kockázatának csökkentésében, de kevésbé kedvező a koszorúér-betegség megelőzésében. A korábbi prospektív, megfigyeléses vizsgálatok alapján történő becslés szerint ugyanis a placebokontrollos vizsgálatokban elért 10-12 Hgmm-es

systolés és 5-6 Hgmm-es diastolés vérnyomás csökkentés várható relatív kockázat csökkentő hatása a stroke tekintetében 35-40%, a koszorúér-betegség tekintetében 20-25% volt. A hagyományos, béta-blokkoló + diuretikus kezeléssel folytatott vizsgálatokban ténylegesen észlelt 42%-os relatív stroke-kockázatcsökkenés megfelelt a várt értéknek, a koszorúér-betegség kockázatának 16%-os relatív csökkenése azonban jelentősen elmaradt attól (1-2).

Levelezési cím:

Prof. Dr. Farsang Csaba
Főv. Szent Imre Kórház,
Belgyógyászati
Szakmák Mátix Intézete,
Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi 12-16
E-mail: hunghyp@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

A hypertonia új, átfogó, többdimenziós megközelítése
Újabb vs. régebbi antihypertensív szerek
Megbeszélés

Ma a hypertoniát progresszív cardiovascularis szindrómának tekintjük, amelyet komplex és egymással sokszoros kölcsönhatásban lévő etiopatogenetikai tényezők alkotnak, ezért az újabb irányelvekben az átfogó kockázatszemléletű megközelítés vált uralkodóvá (3-5). Eszerint a *kórosan magas vérnyomás* csak a vérnyomás-emelkedés és a cardiovascularis kockázati tényezők összefüggésében állapítható meg. Ennek egyik példája, hogy míg egyéb rizikófaktorok híján kórosnak

tartjuk a vérnyomást, ha az $\geq 140/90$ Hgmm, ugyanakkor diabetes mellitus, metabolikus szindróma vagy egyéb nagy kockázatú cardiovascularis betegségek (pl. krónikus veselégtelenség, szívinfarctus utáni vagy stroke utáni állapot) társulásakor már akkor hypertoniát állapítunk meg, ha a vérnyomás $\geq 130/85$ Hgmm. Az új ajánlások tehát hangsúlyozzák, hogy a hypertonia definíciója rugalmassá vált és annak megállapításához a teljes kardiovaszkuláris kockázatot kell figyelembe venni. E többdimenziós megközelítés előnyeit igazolta az *ASCOT tanulmány* (ASCOT-BPLA, ASCOT-LLA) [6-8]. Az *ASCOT – BPLA* vizsgálatba 19 257 hypertoniás és legalább még 3 rizikófaktorral rendelkező beteget vontak be, akiket vagy 5–10 mg/nap amlodipinre alapozott és szükség szerint 4–8 mg/nap perindoprillel kiegészített vagy 50–100 mg/nap atenololra alapozott és szükség szerint tiaziddal kiegészített kombinációval kezeltek. Emellett a vizsgálat lipidcsökkentő ágában (*ASCOT-LLA*) 10 000 normális vagy alig emelkedett koleszterinszintű ($<6,5$ mM/l) betegben 10 mg atorvastatin-kezelést is alkalmaztak placebo-kontrollal. Az *ASCOT LLA* vizsgálatban 10 mg atorvastatin 36%-kal ($p=0,0005$) csökkentette a primer végpont, a halálos és nem halálos koszorúér-betegség kockázatát, 21%-kal ($p=0,0005$) a cardiovascularis események és 27%-kal ($p=0,024$) a stroke kockázatát, ugyanakkor az amlodipinnel kezelt betegekben 53%-kal ($p=0,0001$) csökkent a coronaria-események relatív kockázata, míg az atenolol-csoportban mindössze 16%-kal (NS) (9). Az *ASCOT BPLA* vizsgálatot pedig a tervezett időpont előtt le kellett állítani, mert az amlodipin + perindopril ágon jelentősen kevesebb cardiovascularis esemény keletkezett, és az aktív kontrollos hypertonavisz-gálatok történetében először az összhá-lalozás is alacsonyabb lett. A szerzők azt feltételezték, hogy az amlodipin-perindopril kombináció és az atorvas-tatin közötti szinergizmus is szerepet játszhatott az újabb szerekből álló antihypertensiv kombináció rendkívül előnyös hatásában. Az *ASCOT* vizsgá-lat után a statinkezelés rutinszerű al-

kalmazása bekerült nagykockázatú hyper-toniás betegekkel kapcsolatos terápia-s ajánlásokba, és előtérbe került a kombinációs antihypertensiv kezelés már a terápia megkezdésekor (3-5, 10).

Az ACE-gátló perindopril és az új tí-pusú diuretikum indapamid kombiná-ció-s kezelés vérnyomáscsökkentésen túli előnyei igazolódtak 2-es típusú diabeteses betegekben az *ADVANCE tanulmányban* (11) és a nagyon idős hypertoniás betegekben a *HYVET* tanulmányban (12).

A közelmúltban publikált *HYVET vizsgálatban* 3845 nagyon idős hyper-toniás, egyébként egészséges személy-ben azt tanulmányozták, hogy az anti-hypertensiv kezelés ebben a korcsor-potban (>80 év) csökkenti-e a car-diovascularis események és különösen a halálozás kockázatát, amelyet egy korábbi megfigyeléses vizsgálat sze-rint az antihypertensiv kezelés foko-zott (13). A betegek átlagos életkora 83 év volt és az átlagos vérnyomás 173/91 Hgmm. Az indapamid + pe-rindopril kombináció maximálisan 15/6 Hgmm-es vérnyomáscsökken-tést idézett elő a placebohoz képest a 2,1 éves követés során. Az aktív keze-lésre randomizált betegekben csök-kent a stroke (30%-kal), a stroke-mortalitás (39%-kal), az összhá-lalozás (21%-kal), a cardiovascularis há-lalozás (23%-kal), a szívégtelenség (64%-kal) és a cardiovascularis esemé-nyek (34%-kal) relatív kockázata. A célvérnyomás $<150/80$ Hgmm, az el-ért vérnyomás pedig 140/80 Hgmm volt az aktív és 150/85 Hgmm a placeboágon. Mindössze 5 súlyos mel-lékhatást észleltek. A *HYVET* tanul-mány után nincs többé felső korhatára a hypertonia kezelésének. Ez az állítás a diuretikum + ACE-gátló kombiná-ció esetében igazolódtott, de valószí-nűleg nemcsak erre a kombinációra ér-vényes.

Az ACE-gátló + kalciumantagonis-ta kombinációnak az ACE-gátló + tiazid diuretikum kombinációval szembeni előnyeit a közelmúltban is-mertetett *ACCOMPLISH* vizsgálat bizonyította (14). Az *ACCOMPLISH tanulmányban* az ACE-gátló bena-zepril + hydrochlorothiazid (HCTZ) fix kombinációs kezelés hatékonyságát

hasonlították össze a benazepril + kal-ciumantagonista amlodipin hatékon-y-ságával. A 11 642, átlagosan 68 éves hypertoniás, 60%-ban diabeteses be-tegben végzett vizsgálatot idő előtt le kellett állítani, mivel az ACE-gátló + kalciumantagonista kombináció 20%-kal jobban csökkentette a primer car-diovascularis végpont kockázatát ($p=0,002$), miközben a a vizsgálat so-rán elért vérnyomás alig különbözött a két csoportban (az átlagos különbség mindössze 0,7/1,7 Hgmm volt az ACE-gátló + kalciumantagonista ág javára, ami valószínűleg az elért ered-mény csekély hányadára volt felelős). Az egyes végpontok görbéi már a randomizálást követően igen korán szétértétek és ez a követés 4 éve alatt vé-gig fennmaradt. Az ACE-gátló + kal-ciumantagonista kombináció elő-nye homogén volt az egyes alcsoport-okban és a különböző végpontok ese-tében, beleértve a revascularisatiót vagy a hospitalizált instabil angina pectorist is. A vizsgálat másik igen je-lentős eredménye az volt, hogy a nagy hypertoniavisz-gálatok történetében először sikerült a betegek 80%-ában elérni a vérnyomás-célértéket, beleért-ve a diabeteses alcsoport esetében a 130/80 Hgmm alatti célvérnyomást. A vizsgálók ezt a fix antihypertensiv kombinációs terápia kezdettől történő alkalmazásával és a gyógyszerdózisok erélyes titrálásával magyarázták. Az *ACCOMPLISH*-tanulmány erős evi-denciát szolgáltatott a fix kombinációs kezdőterápia mellett. Továbbá az a tény, hogy az ACE-gátló + kalcium-antagonista kombináció egyértelműen kedvezőbbnek bizonyult az ACE-gátló + tiazid diuretikum kombiná-cióval szemben várhatóan jelentősen be-folyásolja az újabb hypertonia ajánlá-sokat és a klinikai gyakorlatot.

ÚJABB VS. RÉGEBBI ANTIHYPERTENSIV SZEREK

Az ARB-k, az ACE-gátlók és a kalci-umantagonisták a vérnyomáscsökken-tő hatáson túlmenően is képesek a balkamra-hypertrophia csökkentésére. *Schmieder és mtsai* 18 kettős-vak, randomizált, kontrollált balkamra-hypertrophia regressziós hypertonia vizsgálat metaanalízisét végezték el,

amely szerint az ARB-k 13%-kal, a kalciumantagonisták 11%-kal, az ACE-gátlók 10%-kal, a diuretikumok 8%-kal, míg a béta-blokkolók mindössze 6%-kal csökkentették a bal kamrai izomtömeget (15).

Egy atherosclerosis tanulmány (ELSA) azt mutatta, hogy a kalciumantagonista lacidipin lassította a tünetmentes carotis-atherosclerosis progresszióját a béta-blokkoló atenololhoz képest az intima-media vastagságának jelentősebb csökkentésével, noha a 24 órás vérnyomás-monitorozás szerint az atenolol (3/4 Hgmm-rel) szignifikánsan jobban csökkentette a vérnyomást, mint a lacidipin (16).

Az ACE-gátlók hemodinamikai (artériás, vénás és coronariadilatatio) és nem hemodinamikai (atheroscleroticus plakk stabilizáló, fibrinolízist fokozó) hatásaikkal egyaránt csökkenthetik a cardiovascularis események kockázatát. Az ACE-gátló ramipril vérnyomáscsökkentő hatáson túlmenő protektív hatását a *HOPE tanulmány* igazolta (17). A vizsgálatba 9297 nagykockázatú (>55 éves) beteget vontak be, akiknek vascularis betegsége + 1 további cardiovascularis kockázati tényezőjük volt, és akiknél nem volt ismert csökkent ejectió frakció vagy szívelégtelenség. A ramipril 10 mg-ig feltrálva szignifikánsan csökkentette szívinfartus (20%-kal), a stroke (32%-kal) és a cardiovascularis halálozás (26%-kal) kockázatát a placebokezeléshez képest ($p < 0,001$ valamennyi esetben). Ezek a kedvező hatások csekély vérnyomás-csökkenés mellett jöttek létre (3 Hgmm-es különbség a systolés vérnyomásban), ami arra utalt, hogy a protektív hatás nemcsak a vérnyomás csökkentéséből, hanem a ramipril egyéb hatásaiból is származott.

A jelenleg publikált *ONTARGET tanulmány* megerősítette ezeket az adatokat egy hasonló betegcsoportban (18). Mivel az ACE-gátlók nem blokkolják a teljes angiotenzin-II-képzést, ezért a közvetlen receptorszintű gátlás egy ARB-vel teoretikusan még hatásosabb lehet. Az ACE-gátlók és ARB-k közötti első közvetlen összehasonlítást a normotenzív és hypertoniás, nagy cardiovascularis kockázatú betegek körében az *ONTARGET* tanulmány-

ban végezték, amely egyben az eddigi legnagyobb ARB vizsgálat. A tanulmány az alábbi kérdésekre keresett választ:

1. van-e különbség a telmisartan és a ramipril cardiovascularis prevenció hatása között (non-inferiority vizsgálati felépítés),
2. a két szer kombinációja előnyösebb-e a ramipril-monoterápiánál (superiority vizsgálati felépítés).

A kettős-vak, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatba olyan nagy cardiovascularis kockázatú betegeket vontak be, akik beválasztási kritériumai és cardiovascularis rizikójának súlyossága megfelelt a *HOPE* vizsgálatba bevont betegének (lásd feljebb), s akikről a vizsgálat rövid, bevezető szakaszában kiderült, hogy tolerálják az ACE-gátlót. (Aki nem, azokat egy külön vizsgálatba – *TRANSCEND* – választották be, és telmisartant vagy placebo-t kaptak. Ennek a vizsgálatnak az eredménye 2008. év szeptemberében várható). 25 620 beteget (átlagéletkor 66 év, 37%-uk diabeteses, 69%-uk ismert hypertoniás, átlagos vérnyomás 142/82 Hgmm) randomizáltak a telmisartannal (80 mg/die) vagy ramiprillel (10 mg/nap), vagy e két szer kombinációjával (80 mg telmisartan + 10 mg ramipril) történt hosszú távú (medián: 4,75 év) kezelésre. A primer végpont relatív kockázatának vizsgálata azt mutatta, hogy a telmisartan nem volt kevésbé hatásos, de nem volt hatásosabb sem, mint a ramipril. A telmisartan ramiprilhez viszonyított relatív kockázatának felső konfidenciahatára 1,09 volt, azaz *HOPE* vizsgálat primer végpontja alapján előre elhatározott noninferioritási határnál ($p = 0,0038$). Ugyanígy a fő szekunder végpont kockázata sem különbözött a ramipril- és a telmisartan-kezelés esetén, és a kombinált kezelés sem volt hatásosabb a ramipril-kezelésnél (relatív kockázat 0,99, $p = 0,001$). A további másodlagos végpontok túlnyomó részében sem volt különbség a betegek három csoportjában a vesekárosodás kivételével, ami szignifikánsan több volt a kombinált kezelés esetén, mint a ramipril- vagy a telmisartan-kezeléskor (relatív kockázat 1,33; $p < 0,001$):

a dialíziskezelést is közel azonos számú betegben kezdték el a ramipril- és a telmisartan-kezeléskor, azonban a kombinációs terápia esetén ezen betegek száma is tendenciaszerűen nagyobb volt ($p = 0,10$; NS). A vérnyomás 6,0/4,6, 6,9/5,2 és 8,4/6,0 Hgmm-rel csökkent rendre a három csoportban. Az ismert ACE-gátló intoleranciában szenvedők kizárása ellenére a telmisartan-kezelést a betegek jobban tolerálták, kevesebb mellékhatás és terápia megszakítás fordult elő, mint az ACE-gátló esetén. A vizsgálat azt mutatta, hogy azonos vérnyomáscsökkentő hatás elérésekor a telmisartan-kezelés azonosan hatékony a nagy kockázatú betegek cardiovascularis eseményeinek megelőzésében, mint a ramipril, ám annál jobban tolerálható. Az ACE-gátló-ARB kombinált kezelésnek nincs nagyobb eredménye, mint a monoterápiáknak, de a kombináció alkalmazásakor több, és súlyosabb mellékhatással kell számolnunk. Az *ONTARGET* után a telmisartan és a ramipril egyaránt választható a nagy kockázatú betegeket kezelő klinikus számára. A vizsgálat nem zárja ki az ACE-gátló + ARB kombináció alkalmazását sem a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegekben, ahol az angiotenzin-II szökési (escape) mechanizmus és a kettős blokádnak hatékonysága igazolódott (19-20). Az *ONTARGET* további elemzése a vesefunkció és az albuminürítés tekintetében újabb adatokkal szolgálhat a proteinúriával járó vesebetegek ACE-gátló + ARB kombinált kezelésével kapcsolatosan. Vascularis betegek esetében a vesefunkciók romlása ellensúlyozhatja a kettős blokádnak további vérnyomáscsökkentő hatásának előnyeit. A kombinált kezelés által elért alacsonyabb vérnyomás nem eredményezett további preventív hatást az *ONTARGET*-vizsgálatban, amely nem hypertoniatanulmány volt, hanem a RAS-blokádnak különböző formáit vizsgálta a nagy kockázatú betegek prevenciójában.

Az angiotenzin-II szerepet játszik az inzulin jelátviteli folyamatban is, és a RAS gátlói a vérnyomáscsökkentő hatástól függetlenül kedvező hatást fejtenek ki a glükóz homeostasisra. *Elliott és Meyer egy újabb hálózati metaanalí-*

zisben tanulmányozták az egyes anti-hypertensív szereknek az új diabetes kialakulására gyakorolt hatását. Amennyiben a diuretikumokat tekintették az összehasonlítási alapnak, a kockázati arány szignifikánsan 0,57-re csökkent az ARB-k, 0,67-re az ACE-gátlók, 0,75-re a kalciumantagonisták, 0,77-re a placebo és 0,9-re (NS) a béta-blokkolók alkalmazásakor (21). Az ARB-k, az ACE-gátlók és a kalciumantagonisták preventív hatása eltért a diureticumétól, míg a béta-blokkolóé nem, de az utóbbi két csoport rosszabbnak bizonyult a placebónál.

MEGBESZÉLÉS

A vérnyomás megfelelő csökkentése marad továbbra is a hypertonia kezelésének fő célja. Az ajánlások szerint (3-5) a legtöbb nagykockázatú hypertoniás beteg kombinált kezelést igényel a megfelelő vérnyomás-célérték eléréséhez. A különböző antihypertensív szerek ugyanakkor azonos vérnyomás csökkentő hatás esetén klinikailag is jelentősen eltérően befolyásolják a betegek vércukrárt, lipidértékeit, inzulin-, kálium-, kreatininszintjét, albuminürítését, 24 órás vérnyomásdinamikáját, centrális vérnyomását,

szívfrekvenciáját, testsúlyát, valamint az egyes hypertoniás szervkárosodásokat. Ezek az előnyök különösen fontosak metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes vagy vascularis betegség esetén. Az újabb vizsgálatok a RAS-gátlói, a kalciumantagonisták, az indapamid és különösen ezek fix kombinációit elsőként választó antihypertensív kezelés jelentőségét hangsúlyozzák a nagykockázatú hypertoniás betegek esetében.

IRODALOM

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967; 202:1028–1034.
2. Veterans Administrative Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970; 213:1143–1152.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560–72.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. and The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25:1105–87.
5. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága: A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia*, 2008; 12:(S2) 85–156
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NS, Wedel H, Beevers DG, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
7. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005; 366:869–71.
8. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–58.
9. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006; 27:2982–8.
10. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113:2263–72.
11. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
12. Rajkumar C, Thijs T, Banya W, and Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1–12.
13. Kjeldsen SE, Os I. Hypertension in very old people. *J Hypertens* 2003; 21: 2249–2250
14. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
15. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003; 115:41–6.
16. Zanchetti A, Bond G., Hennig E et al. for the ELSA investigators: Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 106:2422–2427
17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):145–53.
18. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–59.
19. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. Valsartan heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
20. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
21. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–7.

Enuresis nocturna diagnosztikája és kezelése

Diagnostics and treatment of nocturnal enuresis

Szabó László

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, DE OEC Gyermekgyógyászati Továbbképző Intézete, Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Miskolc

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (3):93-99.

ÖSSZEFOGLALÁS Az enuresis nocturna gyakori probléma gyerekek és serdülők között, és szociális és pszichés zavarokhoz vezet. Gyakorisága 10–20% között van. Az életkor előrehaladásával a gyakoriság csökken. Az enuresis meghatározása akaratlan vizelés, alvás közben, több mint háromszor hetente, 5 éves életkor után, veleszületett vagy szerzett központi idegrendszeri károsodás nélkül. Részletes anamnézis, vizelés gyakoriság/ürített volumen vizsgálat, hólyag naptár vezetése, fizikális vizsgálat és vizelet laboratóriumi vizsgálat szükséges az enuresis nocturna besorolásához. Primer vagy szekunder, monoszimptomás, vagy nem monoszimptomás lehet az enuresis. Az enuresis nocturna patofiziológiáját kiterjedten vizsgálják. A lehetséges okok a hólyag stabilitás hiánya, az arginin-vasopresszin elválasztás hiánya vagy az ébredési képtelenség a hólyagteltetés érzésére. Az osztályozás és az okok kiderítése nagyon fontos a megfelelő kezelés alkalmazásához. Számos kezelési módot alkalmaztak az enuresisben, hiszen ez egy multifaktoriális etiológiájú betegség.

Kulcsszavak: enuresis nocturna, antidiuretikus hormon, instabil hólyagműködés zavar

SUMMARY Nocturnal enuresis is a common problem among children and adolescents, and can lead to important social and psychological disturbances. The prevalence of nocturnal enuresis is between 10-20%. The prevalence of nocturnal enuresis decreased with age. Enuresis can be defined as an involuntary voiding of urine during sleep, with a severity of at least three times a week, in children over 5 years of age in the absence of congenital or acquired defects of the cerebral nervous system. A detailed history, frequency/volume charts: bladder diary, physical examinations, and urinalysis are necessary to categorize nocturnal enuresis as a primary or secondary, monosymptomatic or non-monosymptomatic. The pathophysiology of nocturnal enuresis has been studied extensively. The possible causes may be a lack of stability in bladder function, a lack of arginine vasopressin release and an inability to wake from sleep to full bladder sensation. The classification of nocturnal enuresis and revealing of cause becomes extremely important in considering the most appropriate treatment intervention. Various methods have been tried in the treatment of enuresis because of its multi-factorial aetiology.

Key words: nocturnal enuresis, antidiuretic hormone, unstable bladder dysfunction

BEVEZETÉS

A betegek fele nem jut el az orvoshoz, korszerű diagnosztika és terápia nélkül kezeletlen marad, mert pszichés eredetűnek gondolják az ágybavizelést és titkolják, vagy hibás kezelésekkal nehezítik a gyermek és a család életét. A gyermekkori vizelési zavarok felismerését nehezíti, hogy a gyermek nem

mondja el panaszát a szülőnek, és a szülő egyáltalán nem tájékozott gyermeke vizelési szokásairól.

A probléma hátterében számtalan ok állhat, mely okok kombinálódhatnak. Ezért részletes kivizsgálást igényelnek, mely után az esetek többségében célzott kezelésre nyílik mód. A diagnosztikus lehetőségek bővültek, s

Levezetési cím:

Dr. Szabó László
Borsod A.Z. Megyei Kórház
3501 Miskolc Pf. 188.
lszabo52@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A vizelettartás, vizeletürítés szabályozásának érése

Normális hólyagkapacitás

Enuresis nocturna meghatározása

Az enuresis nocturna kivizsgálása

Enuresis nocturna okai és kezelése

I. Fokozott vizeletkiválasztás

II. A húgyhólyag eltérései

III. Ébredési zavar

IV. Pszichés zavarok

V. Érésési késés

Kombinált kezelések

Nem gyógyszeres kezelések

A kezelés eredményességének megítélése

Nem javasolt kezelések

Hosszú távú kimenetel

bár az invazív vizsgálatokra is szükség lehet, de a fokozatosság a kivizsgálásban rendkívül fontos.

A VIZELETTARTÁS, VIZELETÜRÍTÉS SZABÁLYOZÁSÁNAK ÉRÉSE

A húgyhólyagteltetés érzete 1-2 éves életkor között fejlődik. Az akaratlagos,

tudatos vizelési gátlás a 2. és 3. életév között alakul ki. Ennek három tényezője van. A funkcionális hólyagkapacitás kifejezett növekedése, a külső sphincter funkciójának érése, kontrollja, valamint a legfontosabb, a hólyag-sphincter egység akaratlagos szabályozásának a kialakulása. Ha ezek együttesen kialakulnak, akkor a gyermek akaratlagosan indítani és gátolni tudja a vizelési reflexet. Az utolsó lépést általában 3-4 éves kor között éri el a gyermek, amikor a felnőtt vizelési minta kialakul és mind nappal, mind éjszaka hosszabb időre el tudja nyomni a vizelési ingert, s így száraz marad (1).

NORMÁLIS HÓLYAGKAPACITÁS

Az újszülött hólyagkapacitása 30 ml és 8 éves korig évente 30 ml-rel növekszik (2-4).

ENURESIS NOCTURNA MEGHATÁROZÁSA

Akaratlan vizelés, alvás közben 5 éves életkor után, veleszületett vagy szerzett központi idegrendszeri károsodás nélkül. Ébrenlét alatti bevezélést enuresis diurnának, illetve inkontinenciának nevezik (2-4).

Súlyossága. Minél ritkább a nedves éjszaka annál enyhébb a betegség, de a havonta egy ágybavizelés is problémát jelent a családnak. Az iskola első osztályában még ágyba vizelők felének minden éjszaka van enuresise, 25%-nak több mint heti 1 és a további 25%-nak több mint havi 1. Az irodalom szerint, akinek heti 2-nél több nedves éjszakája van, az a gyermek vizsgálatot és kezelést igényel (2, 4).

Gyakorisága. Egyéves életkorban még minden csecsemő akaratlanul vizel. Az életkor előrehaladásával megtanulják a húgyhólyag szabályozását. A legtöbb gyermek 2-3 éves kora között szárazzá válik. Az iskola első osztályában az enuresis nocturna gyakorisága 5-20% között van, 8-10 éves korosztályban is még 10% fölött van. Korábban 1%-nak tartották a felnőttkorba áthúzódó esetek számát, de új felmérések szerint felnőttkorban 2-3% között mozog, és az életkor előrehaladásával, már nem csökken (2, 4).

Gyakoribb fiúknál, az elsőszülötteknél, a nagycsaládosoknál, és az alacsonyabb iskolázottságú szülők gyermekeinél. A szekunder enuresis viszont gyakoribb leányoknál (2-6).

A **családi halmozódást** már régóta megfigyelték. Ahol egyik szülő sem volt ágyba vizelő, ott 15%, ahol az egyik szülő ágyba vizelő volt, 45%, ahol mindkét szülő, ott 77%-ban a gyermekek is ágyba vizelők lettek. Eiberg (7) 1995-ös első közlése óta több kromoszómán mutattak ki az enuresisért felelős gént. A 13-as, majd 4, 8, 12, 22-es kromoszómán. Autoszomális domináns öröklésmenetű. Alapvetően a szabályozás érésének késése öröklődik (3, 8).

Az enuresis nocturna alapfogalmi. Primer az enuresis, ha soha sem volt száraz, és szekunder, ha megelőzőleg, több mint fél évig már száraz volt a gyermek. Monoszimptomás, ha csak alvás alatti ágybavizelése van. Nem monoszimptomás, ha nappali vizelési zavarok, mint gyakori vizelés, inkontinencia, nehézbizelés vagy székrekedés, esetleg húgyúti fertőzések is társulnak az éjszakai ágybavizeléshez (2-4, 9-11).

AZ ENURESIS NOCTURNA KIVIZSGÁLÁSA

Otthonában fontos a bevitt ürített folyadék forgalom mérése, három napon át. A reggeli első vizelet fajsúlyát három alkalommal meg kell mérni. Jelölni kell, hogy az egyes vizelések előtt sürgető vizelési késztetése volt-e, s bevizelés követte-e.

Fontos az enuresis naptár folyamatos vezetése, a székletürítés, obstipatio jelölése (11).

Az **anamnézis** alapján az alapvető csoportokba sorolás megtörténhet. Tisztázható a családi halmozódás.

A **fizikális vizsgálat** során a húgycső és környékének vizsgálatakor, fejlődési rendellenességet, gyulladást kell keresni. A tapintható, kopogtatható húgyhólyag fejlődési rendellenességre irányítja a figyelmet. A széklettel telt has székletürítési problémára, a sacralis területen, a farpofák aszimmetriája, szőrpamacs vagy kis sulcus, járat, a lumbosacralis gerinc, fejlődési rendellenességére hívja fel a figyelmet. Az al-

só végtagok érzőköreinek, tónusának, mozgásának eltérése szintén gerinc eredetű beidegzési zavarra utal. A szuszogó, nyitott szájjal történő légzés, adenoid vegetációra és ennek következtében alvási apnoéra jelez. A jó sugárú, folyamatos vizelés, esetleg be-szélgetés ellenére is folyamatos vizelet-sugár, a húgyhólyag beidegzési zavarát kizárja.

Uroflow vizsgálat objektíven mutatja a vizeletáramlást. Egy negatív vizelet labor vizsgálat kizárja a diabetes mellitust, akut vagy krónikus vesebetegséget.

A primer monoszimptomás enuresis nocturna kivizsgálásához ennyi vizsgálat elegendő. Háziorvosi rendelőben, járó beteg szakrendelésen mindez elvégezhető. A felállított diagnózis alapján kezelése elkezdhető. Amennyiben a kezelés eredménytelen, vagy nem monoszimptomás vagy szekunder az enuresis, akkor részletes speciális kivizsgálás szükséges, melybe beletartoznak a neurológiai vizsgálatok, ultrahang, urodinámia és speciális esetekben további radiológiai vizsgálatok, mint mictióis cystourethrographia, izotópvizsgálatok, CT, MRI, cystoscopia (2-4, 11).

ENURESIS NOCTURNA OKAI ÉS KEZELÉSE

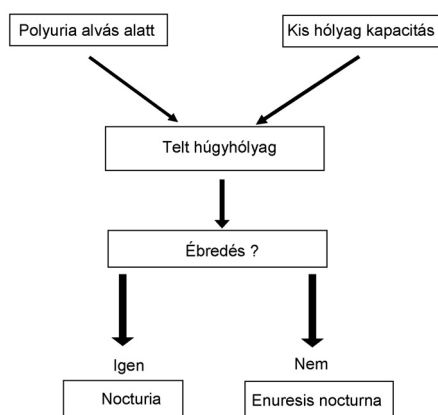
Leegyszerűsítve alvás alatt a húgyhólyag megtelik, mert sok az éjszakai vizelet kiválasztás, vagy kicsi a hólyag kapacitása, így megjelenik a vizelési inger, erre vagy felébred a gyermek, vagy nem és létrejön a bevezetés (2, 4, 5) (1. ábra).

Részletezve az okokat (1. táblázat) és a célzott kezelési lehetőségeket.

I. Fokozott vizeletkiválasztás

Nappal több, hígabb, éjszaka kevesebb, sűrűbb vizeletet választ ki a vese, amit az antidiuretikus hormon (ADH) napszaki ingadozása, éjszakai megemelkedése szabályoz (12, 13).

Több mint 50 éve Poulton (14) közölte megfigyelését, hogy az enuresisben szenvedő betegek éjszaka poliuriásak. Ma tudjuk, hogy az ágyba vizelő gyermekek kétharmadának fokozott az éjszakai vizelet kiválasztása. Ennek több oka lehet.



1. ábra. Az éjszakai ágybavizelés sematikus magyarázata

A bevitt ürített folyadékforgalom lap alapján látható, hogy mennyi folyadékot iszik a gyermek, esetleg polydipsiája van. A megfelelő folyadékbevitel megszünteti az enuresist.

A normális folyadékfelvétel ellenére éjszakai polyuriát okoz az ADH napszakai ingadozásának zavara. *Noor-gaard* (12) 1985-ben kimutatta, hogy primer monoszimptomás enuresis nocturna ezen eseteiben a szabályos éjszakai plazmavazopresszin- emelkedés elmarad, s ezért éjszaka, alacsony vizelet fajsúlyú, polyuria jelentkezik. *Pátri* (15) vizsgálata is alátámasztotta ezt. Esti ADH-pótlás hatására az enuresis gyorsan tünetmentessé válik. A desmopressin acetatot orrspray vagy tabletta formájában este kell adagolni. Egy dóziskereső szakasszal kezdődik a kezelés. Induló adag 2 puff, 1 tabl. Négy-hét naponta emelhető az adag egy befújással, 1/2 tabl.-val, maximum 3 befújásig, 2 tabl.-ig. A megfelelő adagot 3 hónapig kapja a beteg, majd fokozatosan csökkentve az adagot választandó le. Visszaesés esetén újabb 3 hónapos kúra javasolt. Gyors a hatása, hamar szárazzá válik a gyermek, de

gyakori a visszaesés. Ennek megfelelően évekig kell adni, de minden 3 hónapban megkísérlendő a leválasztása (2, 4, 16).

Az gyógyszeres kezelés közül a legkevesebb a mellékhatása, de olyan betegnek, aki kontrollálatlanul ihat, a vízmérgezés, agyödéma veszélye miatt nem javasolt adni (17, 18).

Számos tényező játszik szerepet az éjszakai vizelet és osmotikus anyag kiválasztásban, mint az angiotenzin-II, aldosteron, ANP, hypercalciuria, prosztaglandin-, aquaporin-2-diszfunkció, obstruktív alvási apnoe (2, 4, 6).

A desmopressin az éjszakai vizelet kiválasztás mellett szignifikánsan csökkenti a vizelet nátrium és osmotikus anyag kiválasztását. A desmopressin rezisztens monoszimptomás enuresis nocturna eseteiben *Kamperis* (19) vizsgálatai szerint nem az ADH napszakai ingadozásának a zavara, hanem a fokozott nátrium és osmotikus anyag kiválasztás játssza a főszerepet. A desmopressin hatását alapvetően befolyásolja a folyadékfogyasztás, fokozott folyadékbevitel csökkenti a hatását.

Az alvás alatti apnoe negatív intrathoracalis nyomást okoz, mely a szív distenziójához, atrialis natriuretikus peptid elválasztáshoz, natriuresishez és polyuriához vezet, és így éjszakai ágybavizelést eredményez (20). Alvási hypoxiát is feltételeznek a háttérben. A felső légúti szűkület csökkentésével, budonide spray alkalmazásával a horkolás csökken és az enuresis megszűnik (21).

A serdülőkorban az éjszakai vizelet mennyiséget a vizeletnátrium kiválasztása szabályozza (22). Ezzel magyarázható az a megfigyelés, hogy a serdülőkor egy jelentős határvonal az enuresisben szenvedőknél. De csak azoknál eredményes, akik polyuriások voltak.

Más gyógyszerek, például a ciklooxigenáz inhibitor diclofenac is csökkenti a vizelet nátriumkiválasztását, és így csökkenti a polyuriát és az enuresist (23).

Fokozott vizeletkiválasztást okoz a diabetes insipidus is, mely kapcsán az ADH egész nap alacsony. A folyadékforgalom vizsgálata, az akár több 10

1. táblázat. Enuresis nocturna csoportosítása és okai

Enuresis nocturna csoportosítása	Okok
I. Fokozott vizelet kiválasztás	- Fokozott folyadékfogyasztás - Éjszakai alacsony ADH szint - Alvási apnoe - Hypercalciuria - Diabetes insipidus - Diabetes mellitus - Vesebetegség
II. Húgyhólyag eltérései	- Fokozott (Instabil) detrusor működés - Idiopátiás - Infekció - Hypercalciuria - Urolithiasis - Kifolyási akadályozottság - Tumor - Kis hólyagkapacitás - Idiopátiás - Fokozott detrusor működés - Obstipatio - Allergia - Tumor
III. Ébredési zavar	- Mély alvás - Felületes alvás - Alvási hypoxia
IV. Pszichés zavarok	- Családi - Közösségi - Egyéni
V. Beidegzési zavar	- Húgyhólyag szabályozásának késése - Detrusor-sphincter-dyssynergia - Diszfunkcionális vizelet - Neurogén hólyagműködés
VI. Multietiológia	A különböző okok együttes előfordulása

literes fogyasztás és ürítés felhívja rá a figyelmet.

A szintén fokozott vizeletkiválasztással járó diabetes mellitust vagy a krónikus vesebetegséget, a vizelet laborvizsgálat és az egyéb tünetek jelentkezése is kimutatja.

Aceto és munkatársai 2003-ban összefüggést mutattak ki az enuresis polyuria és a hypercalciuria között. A fokozott kalciumürítés is polyuriához vezet, és így okozhat enuresist. Ezzel új alcsoportosítást vezettek be, mint hypercalciuriás polyuria és nem hypercalciuriás polyuria. Az alacsony diétás kalcium bevitel hypercalciuriás enuresis nocturnás gyermekeknél helyreállította az aquaporin-2-kiválasztást és rendezte a tüneteket (24).

II. A húgyhólyag eltérései

1. Fokozott detrusor aktivitás

Nem monoszimptomás enuresis nocturna. Nappali gyakori vizeléssel, urgens inkontinenciával jár együtt. Az enuresis nocturna eseteinek egyharmadában fordul elő. A vizelési inger jelentkezése után azonnal indul a vizelés (2, 25). A gyermek manőverekkel próbálja megakadályozni a bevizelést. A húgycső leszorításával, a lábak keresztbe rakásával, kezek a combközé szorításával, vagy leguggolással gyakorol nyomást a medencefenék izomzatára, a húgycsőre, s ezzel akadályozza a bevizelést. De pár csepp vizelet mindig a húgycsőbe és az alsónadrágba kerül. A szülő sokszor már csak ezeket a manővereket látja, és úgy értéke-li, hogy a gyermek eljátssza az időt, nem akar elmenni a WC-re, visszatartja a vizelést. Ezért a gyermek rendtelenségének tartja, és fegyelmezással akarja megoldani. De valójában akaratlan, gátolatlan detrusor kontrakcióról van szó, amit a gyermek nem tud befolyásolni, nem tehet róla.

Általában a nem invazív vizsgálatok elegendőek a pontos diagnózis felállításához. A bevitt-ürített folyadékfor-galom lap jól igazolja a gyakori kis vizeléseket. Az uroflow vizsgálat hegyes csúcsos áramlásgörbét mutat fokozott maximális áramlással, az erőteljes készterés következtében. Egyébként a vizele kiürítés szabályos. Az ultrahan-

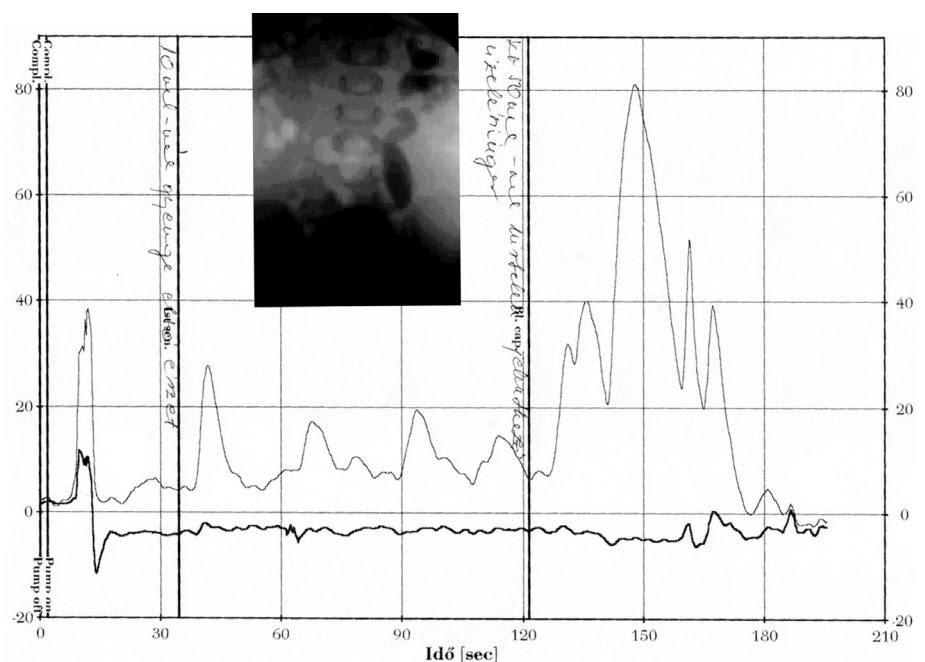
gon, a gyakori detrusor kontrakciók következtében megvastagodott hólyagfal látható. A panaszok hátterében gátolatlan fokozott detrusor kontrakciók állnak.

Az urgens inkontinencia 50%-a idiopátiás, az érési folyamat egy szakasza. Fiatal csecsemőkorban vesicoureteralis reflux gyanúja miatt végzett mictios cystourethrographiák során gyakran észlelték a gátolatlan detrusor kontrakciókat és az irodalom egy időben fiziológiásnak is mondta. Az inkontinencia ezen esetben úgymond születés óta fennálló panasz. Vannak szerzett formái, mint húgyúti infekcióhoz, húgyúti kövességhez, hypercalciuriához társuló urgens inkontinencia és enuresis. Húgycső kifolyási akadályozottság szintén fokozott detrusor működéshez és urgens inkontinenciához vezet. Sajnos az okok között gyermekkorban is szerepel a szexuális zaklatás.

A gátolatlan detrusor kontrakciók éjszaka, alvás alatt is előfordulnak, s azok a manőverek, amiket ébrenlét alatt alkalmaz a gyermek, hiányoznak és így létrejön a gátolatlan detrusor kontrakció, és a teljes hólyagtartalmat az ágyba üríti. Típusosan akár többször is egy éjszaka.

A gátolatlan kontrakciók a húgyhólyag telődése során számtalanszor jelentkeznek, ezáltal csökkentik a húgyhólyag funkcionális kapacitását és szinte mindig magasabb a húgyhólyag nyomása is. Ennek következtében tágitja a hólyagnyakat és úgynevezett tág hólyagnyak-szindróma, jön létre, mely elősegíti a stressz-inkontinencia létrejöttét, valamint húgyúti infekciókra hajlamosít, mert a sterilnek nem nevezhető hátsó húgycsőből rendszeren visszamossa a váladékot a húgyhólyagba. A húgyhólyag nyomásemelkedésének következtében a gyengébb üréter szájadékon, legtöbbször baloldalon vesicoureteralis reflux (VUR) is létrejön, mely legtöbbször csak a gátolatlan detrusor kontrakció következtében emelkedő hólyagnyomás időszakában fordul elő (26). A recidiváló húgyúti infekcióhoz még az is hozzájárul, hogy az emelkedett hólyagnyomás ischaemizálja a hólyag nyálkahártyát, s ezzel csökkenti az ellenálló képességét. A 2. ábra egy videocystodinámia vizsgálati eredményét mutatja bal oldali VUR-ral és gátolatlan detrusor működéssel.

A paraszimpatikus túlsúlyt (a detrusor kontrakció paraszimpatikus hatásra jön létre) több vizsgálatban is kimutatták. Holter EKG-t használtak és



1. ábra. Videocystometria. Fokozott detrusor aktivitás. Vékony vonal hólyagnyomás, vastag vonal abdominalis, illetve rectalis nyomás. Bal oldali vesico-ureteralis reflux.

a szív ritmus variabilitást vizsgálták. Az egészségesek normális nappali szimpatikus és éjszakai paraszimpatikus autonóm idegrendszeri szabályozását enuresisben nappali paraszimpatikus és éjszakai kifejezett paraszimpatikus túlsúly, jellemezte (27).

Egyébként már kontinens gyermeknél húgyúti infekció, főleg alsó húgyúti infekció kapcsán is típusosan megjelenő tünet az urgens inkontinencia és az enuresis nocturna. Hasonló figyelhető meg hypercalciuria, húgyúti kövesség esetén is.

A medencefenék izomzat gyakori akaratlagos kontrakciója a székletürítést is akadályozza. Későbbre halasztódik a székletürítés, így székrekedéshez, székletszennyezéshez vezet (28). A gyermek kevesebb folyadékot fogyaszt, hogy a bevezélést csökkentse, mely tovább fokozza az obstipációt, s lehet, hogy a székrekedés lesz a vezető tünet. A kemény széklet összenyomja a húgyhólyagot és kisebb funkcionális hólyagkapacitást eredményez, mely tovább rontja az állapotot.

Kezelése alapvetően konzervatív, életmódi és gyógyszeres. Amennyiben ki lehet mutatni kiváltó okot, mint húgyúti infekciót, húgyúti kövességet, húgycsőszűkületet, obstipációt ezek célzott kezelése indokolt.

Tüneti kezelésként antikolinerg oxybutinine hydrochloridot (Ditropan, Uroxal) alkalmazunk. Naponta háromszori adagban 0,05–0,1 mg-ot testsúly kilogrammonként. A gyakorlatban javasolt 0,025 mg/kg adaggal indulni és kéthetente emelhető az adag, ha nincs kielégítő javulás, maximum 3x5 mg-ig, mely 3x1 tabl. Mellékhatásként szájszárazság, kipirulás gyakran jelentkezik. Ezek miatt nem hagyjuk abba a kezelést. Székrekedés ritkábban fordul elő, de több gyümölccsel, rostos diétával egyensúlyban tartható. Amennyiben nagyobb adagnál kifejezett pupilla tágulat és látászavar jelentkezik, akkor csökkenteni kell az adagot. Az esetleges mellékhatások miatt érdemes az alacsonyabb adaggal kezdeni, illetve a kezelést is azzal a legkevesebb adaggal folytatni, amelynek már van hatása. A kúrát 3-6-12 hónapra tervezzük. Fokozatos dózis-csökkentéssel választjuk le, mert nagyon jó hatás esetén is gyakori a

visszaesés, főleg ha egyik pillanatról a másikra hagyjuk abba. Visszaesés esetén a kúra ismételt. Tolterodinium (Detrusitor) 2x 1/4–1 mg adagban szintén hatásos. Jelenleg törzskönyvezett, de nem támogatott gyógyszer (2, 4, 9-11, 28).

2. Csökkent (funkcionális) hólyagkapacitás

Kicsi lehet a húgyhólyag kapacitása, és ez vezet gyakori vizeléshez és éjszakai bevezeléshez. Részben a fokozott detrusor kontrakciók vezetnek ehhez, valamint az obstipáció, de jelentős az ismeretlen eredetű is.

Ultrahanggal végzett hólyagvolumen és hólyagfal vastagság mérés aránya, mint neminvaszív vizsgálat további segítséget nyújt a kis hólyagkapacitás és instabil hólyagműködés kimutatására (29).

Kezelésként az oknak megfelelő diéta, gyógyszeres terápia és a fokozott detrusor aktivitásnál leírt mindegyik gyógyszer alkalmazható, mert növeli a húgyhólyag kapacitását.

III. Ébredési zavar

Fiatalabb gyermekeknél a mély alvás szerepet játszik. A szülők sokszor mondják, hogy olyan mélyen alszik, hogy nem lehet felköltetni. Az idősebbeknél viszont a felületes alvás, álom időszakában fordul elő a bevezelés. Elmondják, azt álmodták, a WC-n ülnek, s ekkor történik a bevezelés.

Ugyanakkor az alvásvizsgálatok az alvásmintákban nem találtak eltérést az ágyba vizelők és az egészségesek között. Tehát egyértelmű típusos alvásmintát nem lehet kimutatni (2-4).

IV. Pszichés zavarok

Az emberek nagy része ma is úgy gondolja, hogy az ágybavizelés alapvetően pszichés probléma következménye. Ezért szégyenlik és titkolják. Ez így nem igaz. A valódi pszichés eredetű enuresis nocturna szekunder. Több éves szárazság után jelentkezik és legtöbbször a szülő el is mondja, hogy milyen esemény után kezdett el bepissilni a gyermek. Vezető helyen van a családi konfliktus, kis testvér születése, óvodai, iskolai gondok. Az ágyba vize-

lő gyermekek körülbelül 10%-ában fordul elő. Az anamnézis egyértelműen ráirányítja a figyelmet. Gyermekpszichológusnak kell kezelnie (3, 20).

Természetesen, ha a bepissilés túl hosszú ideig áll fenn, akkor másodlagosan önértékelési problémát okoz a gyermeknek, nem mehet táborozni, fél, hogy az iskolában a többiek kigúnyolják, tehát ilyen esetben is szükség lehet pszichológus segítségére, de csak kiegészítő kezelésként.

Közel 1000 édesanya kérdőíves felmérése kapcsán a 154 enuresisben érintett anya 86,4%-a bünteti gyermekét a bevezelés miatt. 43% kézzel, 13% eszközzel veri. Ugyanakkor 40%-uk soha nem járt orvosnál (30). Egyértelműen leszögezhető, hogy a gyermek nem rosszasan miatt vizel be, ezért bármilyen büntetés csak árt.

V. Érés késés

Az esetek közel 30%-ban semmilyen ok nem igazolható a primer monoszimptomás enuresis nocturna hátterében. Később tanulja meg a gyermek, alvás alatt, a megtelt húgyhólyag által kiváltott reflex gátlását. Több irodalmi közlés van az enuresis nocturna és a kis születési súly, a bal kezesség, az egyéb fejlődési elmaradás, csontkor elmaradás között. Figyelemhiány hiperaktivitás szindrómában (ADHD) 2,7-szer gyakoribb az enuresis nocturna, és nehezebben is kezelhető (3, 31). Az ilyen úgynevezett érési késés eseteiben mondható, hogy kinőheti a gyermek. Ezért az ebbe a csoportba tartozó gyermekeknél 10 éves életkorig nem alkalmaznak kezelést, csak várakoznak. Akinek megmarad az ágybavizelése 10 éves életkor után azoknál kondicionáló „alarm” tréninget folytatnak (8, 32). A kis készülék érzékelője az alsó nadrágra van kívülről csíptetve és a vizelet első cseppje zárja az áramkört, s a gyermek füléhez, közel elhelyezett berregő felkölti a gyermeket. Mivel a csengő akkor szólal meg, amikor a vizelési inger jelzése az ágyba ér, egy idő után, mint egy pavlovi reflex, megtanulja és összeköti az érzékelést a megszólaló berregővel. Ez a kezelés növeli a funkcionális hólyagkapacitást is. Az esetek 60–70%-ban a gyermekek elnyomják a vizelési ingert, és bepissilés

nélkül alszanak reggelig. 30–35%-ban felébrednek a hólyagteltség érzésre, és éjszakai vizelettel válnak. Körülbelül 10%-ban nem hatásos a kezelés. Az irodalmi adatok szerint lassabban érünk el eredményt, mint a desmopressin kezelésnél, de a hatása tartósabb, kevesebb a visszaesés (32). Az eredménytelenséget csak 6 hónapos kezelés után lehet kimondani. Hazánkban az elterjedését gátolta, hogy a legtöbb szülő nem tud várni a gyermek 10 éves koráig, másrészt pár évvel ezelőtt még nagyon drága volt a készülek. Gyógyászati segédeszköznek számít, de támogatást nem kapott. Ha túl korán kezdjük el a kezelést, akkor a gyermek nehezen ébred fel a berregőre, sokszor az egész család már felébred, ezért nem érdemes nagyon fiatal korban elkezdni.

Ebbe a csoportba tartozó gyermekeknél szokták használni az antidepresszánsokat, imipramin (Melipramin), clomipramin, (Anafranil) 1 mg/kg adagban este egyszer. Ezek felületesebbé teszik az éjszakai alvást, így könnyebben felismeri a telődő húgyhólyag jelzését. Mérsékelt antikolinerg és szimpatomimetikus hatásuk is van, mely segíti a vizelet hólyagban tartását. A kúra ideje 3 hónap. Amennyiben jó hatású volt, de elhagyása után visszatérnek a panaszok, akkor ismételhető. Viszont mellékhatásuk, szív idegvezetési zavar, vagy magatartás zavar miatt, nem javasolt az adásuk.

Természetesen minden beidegzési zavar, detrusor sphincter dyssinergia, diszfunkcionális vizelet is állhat a bepisilés hátterében, de ezekben az esetekben nem az éjszakai ágybavizelés a döntő, bár sokszor ez hívja fel rá a figyelmet.

KOMBINÁLT KEZELÉSEK

Amennyiben az úgynevezett célzott monoterápiák eredménytelenek, kombinált kezelésre is van mód (33). A desmopressin minden esetben csökkenti az éjszakai vizelet kiválasztást. Az antikolinerg szerek csökkentik a húgyhólyag aktivitását és növelik a hólyag kapacitást. Az idegrendszerre ható szerek, pedig fokozzák az éjszakai éberséget.

Nem gyógyszeres kezelések (2-4)

Motivációs terápia azzal kezdődik, hogy mind a gyermeket, mind a szülőt felvilágosítjuk az enuresis nocturnáról, mint betegségéről. A bevitt-ürített folyadékforgalom, az enuresis naptár vezetése mind segíti a problémával való foglalkozást. Sokszor már önmagában is eredményes lehet. Mindenképpen az első kezelési mód.

Felelősség megerősítés. Néhány irányzat javasolja a pozitív emocionális megerősítést. Ilyenkor a száraz reggeleken napocskát rajzolhat a gyermek a naptárba, vagy valamilyen jutalmat kap. A negatív emocionális megerősítést, vagy a büntetést nem javasolják, mert rossz hatású. Persze igaz, hogy a pozitív megerősítés elmaradása, a nedves éjszaka után frusztrációt eredményezhet.

Az alarm kondicionáló tréning. Korábban részleteztük.

A hólyag-gát tréning két részből áll. Az első, hogy 3 óránként menjen el a gyermek vizelni, még akkor is, ha nincs vizelet ingere. Normális esetben az 5 évesnél fiatalabb gyermek csak a telt húgyhólyagot tudja indítani. 5 éves életkor előtt alkalmazva ezt a tréninget erősítjük a húgyhólyag és az agy közötti kommunikációt. A másik gyakorlat a vizelet inger elnyomása. Megkérjük a gyermeket, hogy jelezze vizelet ingerét, majd arra kérjük, hogy tartsa vissza a vizeletet. Pár perc után vizelhet. Majd fokozatosan nyújtjuk a visszatartás idejét. Ezzel ébrenlét alatt erősítjük a vizelet reflex gátlását. A harmadik tréninget el kell felejtenünk, de sokakban még él ezért megemlítjük. A vizelet során a vizelet megszákítása. Ez erősítette a záróizmot. Ma már tudjuk, hogy mesterségesen hozzuk létre a detrusor sphincter dyssinergiát, ezért ezt a tréninget ma már nem javasoljuk.

A KEZELÉS EREDMÉNYESSÉGÉNEK MEGÍTÉLÉSE

Az ágybavizelésnél lehet, hogy évekig tartó közös munkára, kezelésre van szükség és sokszor a részleges eredmény is eredmény. Djurhuus (34) teljes eredménynek tartja, ha a nedves éjszakák száma több mint 90%-al csök-

kent. Részleges az eredmény, ha 50–90%-os a javulás és nem reagálóknak tekintik, ha kevesebb, mint 50% a javulás. A kezelés elsődleges célja, hogy az alkalmazott kezelésre minél hamarabb elérjük a teljes szárazságot. Természetesen a végső cél, hogy a gyógyszer abbahagyása után is tartósan száraz maradjon a gyermek. Mind egyik kezelési formában előfordul a visszaesés, elsősorban a gyógyszeres kezelési formákban, de az ismételt kezelések csökkentik a visszaesést. Tartós eredményről csak akkor beszélünk, ha a kezelés abbahagyása után még 6 hónappal is tünetmentes.

NEM JAVASOLT KEZELÉSEK

Büntetni semmilyen körülmények között nem szabad a gyermeket. Nem tehet a bepisilésről. Tudatán, akaratán kívül van. Valójában olyanért büntetik, amit nem is „Ő” követett el.

Éjszakai ébresztés. A szülők éjszaka rendszeresen ébresztik, pisiltetik a gyermeket. Legtöbbször félálomban vagy álomban pisil. Tehát azt gyakoroltatjuk vele, hogy álomban pisiljen. Ennek csak egy értelme van, hogy az ágy száraz marad, de a gyógyulást nem sietteti, hanem lassítja.

Pelenkázás. Szintén nem sietteti a szárazzá válás megtanulását. A bepelelenkázott gyermek azt gondolja, azért van bepelelenkázva, hogy pisiljen be. Lassítja a szárazzá válást. Egy értelme van, védi az ágyat. Egyébként azt javasoljuk, hogy az ágyra terítsenek egy gumilepedőt, arra egy frottír lepedőt, majd egy normál lepedőt. A frottír azért, hogy feligya a vizeletet. Nyugodtan hagyhatjuk a vizeletben a gyermeket. Gyorsan megszárad a pizsamája és a lepedő, ezért nem fog „felfázni”, s elegendő reggel lecserélni. Hideg vízbe áztassuk az ágyneműt és a pizsamát, így nem terjed a vizelet illata az egész lakásban.

HOSSZÚ TÁVÚ KIMENETEL

Az ágyba vizelettel gyermekek döntő többsége meggyógyul gyermekkorban. A spontán javulás 5-9 éves kor között 14%, 10-19 év között 16%. Később viszont már nem csökken és 2-3% között marad az enuresis

nocturna felnőttkorban (6). Bár valószínűleg ezen esetek döntő többsége nem volt vizsgálva és kezelve gyermekkorban. Tehát vizsgálandók és valószínűleg eredményesen kezelhetők.

„Szár az éjszakák, derűs nappalok alapítvány” célja a szülők, betegek, egészségügyi személyzet, óvónők, pedagógusok felvilágosítása. Internetes honlapja www.enuresis.hu, vagy www.szarazejszaka.hu melyen ismereteket, információkat, a kivizsgáló cent-

rumok elérhetőségét találhatja az olvasó. Kérdéseket tehet fel, melyre választ, javaslatot kap. További cél, hogy lehetőleg minden enuresisben szenvedő gyermek megfelelő kivizsgálást és kezelést kapjon.

Irodalom

1. Yeung CK, Godley ML, Ho CKW, et al. Some new insights into bladder function in infancy. *Br J Urol*, 1995; 6:235-240.
2. Hunskaar S, Burgio K, Diokno AC, et al. Epidemiology and Natural History of urinary Incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds) *Incontinence* pp:169-175, Plymouth, 2002, Health Publication Ltd.
3. Lawless MR, McElderly DH. Az enuresis nocturna korszerű szemlélete. *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle* 2002, 7:120-132.
4. Nijman RJM, Butler R, Van Gool J, et al. Conservative management of urinary incontinence in childhood. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds) *Incontinence* pp:515-552, Plymouth, 2002, Health Publication Ltd.
5. Butler RJ, Holland P: The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*, 2000, 34:270-7.
6. Yeung CK: Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int*, 2004, 93: 341-5.
7. Eiberg H, Berends I, Mohr J: Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR) to chromosome 13q. *Nat Genet*, 1995, 10:354-6.
8. Butler RJ, Gasson SL. Enuresis alarm treatment. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:349-57.
9. Szabó L: Enuresis nocturna 1992. *Gyermekegyógyászat*, 1993, 44, 211-217.
10. Szabó L. Miért pisil be a gyermek? *Uromedic Kiadó, Miskolc*, 1977.
11. Szabó L. Enuresis nocturna, in Tulassay T (szerk): *Gyermekegyógyászati Útmutató* 2003, *Klinikai Irányelvek Kézikönyve*, old. 147-152. Medition Budapest, 2003
12. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC: Diurnal antidiuretic hormone levels in enuretics. *J Urol*, 1985, 134:1029-31.
13. Rittig S, Matthiesen TB, Hunsballe JM et al: Age related changes in the circadian control of urine output. In: Djurhuus JC, Hjalmas K, Jørgensen TM et al (eds): *proceedings, Second International Workshop, International Research Centre, Aarhus, Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1995, 173:71-4.
14. Poulton EM. Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. *Lancet*. 1952 Nov 8;2(19):906-7.
15. Pátri L, Sulyok E, Rascher W. Enuresis nocturna és az extracellularis folyadékter diurnális változásai gyermekkorban. *Orv Hetil.* 1998, 139:1577-9.
16. Fai-Ngo Ng C, Wong SK, The Hong-Kong Childhood Enuresis Study Group. Comparing alarms, desmopressin, and combined treatment in Chinese enuretic children. *Pediatr Nephrol* 2005, 20:163-9.
17. Del Gado R. Desmopressin is a safe drug for treatment of enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2005, 39:308-12.
18. Molnár Z, Farkas V, Nemes L, és mtsai. Hyponatraemic seizures resulting from inadequate post-operative fluid intake following a single dose of desmopressin. *Nephrol. Dial Transplant* 2005, 20:2265-7.
19. Kamperis K. Osmotic diuresis in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and DDAVP resistant nocturnal polyuria ICCS-ESPU 2004 Abstract Book pp:30-1.
20. Túry F. Az enuresis nocturna terápiája, különös tekintettel a pszichoterápiára. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2002, 7:494-6.
21. Alexopoulos EI: Resolution of nocturnal enuresis in snoring children after treatment with nasal budesonide *Urology* 2005, 66:194.
22. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB et al: Sodium regulating hormones in enuresis. In: Djurhuus JC, Hjalmas K, Jørgensen TM et al (eds): *proceedings, Fourth International Workshop, International Research Centre, Aarhus, Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1999, 202:45-6.
23. Natchin YV, Kuznetsova AA: Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac *Pediatr Nephrol* 2000, 14:42-7.
24. Valenti G, Laera A, Gouraud S, et al. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002, 283:895-903.
25. Norgaard JP, van Gool JD, et al. Standardisation and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *Br J Urol*, 1998, 81:1-16.
26. Soyğür T, Arikian N, Yesilli C, et al. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology*, 1999, 54:905-908.
27. Fujiwara J: Evaluation of the autonomic nervous system function in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2001, 35:350-6.
28. Loening-Baucke: Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*, 1997, 100:228-32.
29. Sreedhar B, Yeung CK, Sit FK, et al. Correlation between urodynamic findings and ultrasound bladder measurements in patients with severe primary nocturnal enuresis. *ICCS-ESPU 2004 Abstract Book* pp:43-4.
30. Can G, Topbas M, Okten A, Kizil M. Child abuse as a result of enuresis. *Pediatr Int* 2004, 46:64-6.
31. Baeyens D, Roeyers H, Demeyere I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a risk factor for persistent nocturnal enuresis in children. A two-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005, 94:1619-25.
32. Glazener CM, Evans JH, Peto RE: Alarm interventions for nocturnal enuresis in children *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Apr 18; (2):CD002911.
33. Lee T, Suh HJ, Lee HJ, Lee JF. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutinin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial. *J Urol* 2005, 174:1084-7.
34. Djurhuus JC, Norgaard JP, Hajlams K: What is an acceptable treatment outcome? In: Djurhuus JC, Hjalmas K, Jørgensen TM, Norgaard JP, Rittig S: (eds) *Proceedings, Third International Workshop, International Research Center, Aarhus, Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1997, 183:75-77.

A sevelamer hatása az aorta pulzushullám terjedési sebességre hemodializált betegekben: prospektív, megfigyeléses vizsgálat

Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: A prospective observational study

El Hadj Othmane Taha¹, Bakonyi Géza², Egresits József³, Fekete Bertalan Cs¹, Fodor Erzsébet², Járai Zoltán¹, Jekkel Csaba¹, Nemcsik János³, Szabó András⁴, Szabó Tamás², Kiss István^{2,3}, Tislér András^{1,2}

¹ Semmelweis Egyetem 1. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

² B. Braun Avitum Nephrológiai Hálózat

³ Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete Nephrologia-Hypertonia Profil, Budapest

⁴ Semmelweis Egyetem, 1. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (3):100-105.

ÖSSZEFOGLALÁS Az aortafal tágulékonyságának csökkenése és az aortafal kalcifikációja a cardiovascularis események – egymással összefüggő – rizikótényezői dializált betegek között. A sevelamer kezelés csökkenti az aortafal kalcifikációt, ugyanakkor hatása az aorta érfali tágulékonyságra nem ismert.

Tizenhárom sevelamer kezelést kezdő és tizenhárom – számos jellemzőjükben hasonló – kontroll beteget követtünk 11 hónapig. A vizsgálat elején és a követés végén meghatároztuk az aorta pulzushullám terjedési sebességét (PWV), a carotis augmentációs indexet és egyes vascularis kalcifikációs inhibitorok (fetuin-A, matrix-GLA-protein, oszteoprotegerin) szérumszintjét. Az analízis során a fenti paraméterek követés alatt bekövetkezett változását hasonlítottuk össze a két csoport között.

Kiinduláskor az átlag (SD) PWV a sevelamer kezelést kezdő betegeknél 9,93 (2,10) m/s, a kontroll csoportban pedig 9,20 (2,84) m/s volt ($p=0,464$). A vizsgálat végére a PWV 0,83 (2,3) m/s-mal csökkent a kezeltéknél, míg a kontrollok között 0,93 (1,88) m/s-mal növekedett ($p=0,042$). Az augmentációs index változása hasonló irányú volt (N.S.). A kalcifikációs inhibitorok kiindulási szérumszintje, illetve változása nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. Többváltozós lineáris regresszióban a PWV követés alatti változásának meghatározói a sevelamer-kezelés, a diabetes mellitus, a kiindulási szívfrekvencia és CRP-érték voltak.

Hemodializált betegek között a sevelamer-kezelés javuló aortafal tágulékonysággal jár együtt, ami független a vascularis kalcifikációs inhibitorok szérumszintjétől.

Kulcsszavak: érfali tágulékonyság, pulzushullám terjedési sebesség, vascularis kalcifikáció, sevelamer, hemodialízis

SUMMARY Aortic stiffening and aortic calcification are interrelated risk factors for cardiovascular events in hemodialysis (HD) patients. Sevelamer decreases aortic calcification but its effect on aortic stiffness has not been investigated previously.

Thirteen HD patients commencing sevelamer treatment and 13 matched controls were followed for 11 months. Aortic pulse wave velocity (PWV), augmentation index and levels of inhibitors of vascular calcification (fetuin-A, matrix-GLA-protein, osteoprotegerin) were measured at baseline and at the end of follow-up, and the differences between the groups were compared.

At baseline, PWV was 9.93 (2.10) m/s in sevelamer-treated patients and 9.20 (2.84) m/s in control patients ($p=0.464$). By the end of follow up, PWV decreased by 0.83 (2.3) m/s in sevelamer-treated patients while it increased by 0.93 (1.88) m/s in controls ($p=0.042$). The direction of changes of augmentation index were similar, but statistically not significant. There were no significant differences in the levels of inhibitors of calcification either at baseline nor during follow-up. In multivariate linear regression

Levelezési cím:

Dr. El Hadj Othmane Taha
1193. Budapest, Szigligeti u. 5. X/29.
Tel: 0620-555-3822
E-mail: tahaothmane@yahoo.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszerek
Statistikai analízis
Eredmények
Megbeszélés

Köszönetnyilvánítás

A jelen vizsgálatot a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrológiai Társaság pályázatain nyert összegekből és a Genzyme Magyarországi Képviselői pénzügyi támogatásával végeztük

sevelamer treatment, diabetes, baseline heart rate, and C-reactive protein were related to the change in PWV.

These data suggest that sevelamer treatment is associated with an improvement in aortic stiffness in HD patients, but this does not seem to be related to serum levels of inhibitors of vascular calcification.

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, arterial calcification, sevelamer, hemodialysis

BEVEZETÉS

Krónikus hemodializált (HD) betegek körében a cardiovascularis események előfordulási gyakorisága nagyságrenddel nagyobb, mint az átlag népességben. Az aortafal tágulékonyságának csökkenése, melynek egyik legmegbízhatóbb mérőmódszere a carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség (PWV), a cardiovascularis mortalitás egyéb rizikótényezőktől független előjelzője HD betegek között (1, 2). Az érfali tágulékonyság vizsgálatának klinikai jelentőségét növeli az a tény, hogy az aortafal tágulékonyságának csökkenése nem kizárólag egy marker, hanem oki szerepet is játszik a cardiovascularis események kialakulásában. Ennek oka az, hogy merev érfalak esetén a gyorsabban terjedő (és visszaverődő) nyomáshullám még a systole alatt visszaér a szívhez, növelve ezáltal a szívre háruló systolés munkát és csökkentve a diastolés coronariakeringést (3-5). Az érfali tágulékonyság befolyásolásának klinikai jelentőségét hűzza alá az a megfigyelés, miszerint az angiotenzinkonvertáló enzim gátlással elért – a vérnyomásváltozástól független – PWV-csökkenés jobb cardiovascularis túléléssel jár együtt (6). Ezek a megfigyelések a PWV-t befolyásoló egyéb terápiás módok kutatásának adnak lendületet, amelyek új lehetőséget teremthetnek a HD betegek életkilátásának javításában.

A HD betegek érfali eltérései között megfigyelhető egyik legjellemzőbb változás az artériák intima- és mediakalcifikációja, ami sok tekintetben a normál csontosodás folyamatára hasonlít. Az érfali calcifikáció celluláris és szubcelluláris szinten zajló aktív folyamat, melyet specifikus promoterek és inhibitorok szabályoznak (7, 8). Az érfali calcifikáció klinikai jelentőségét HD betegek között az adja, hogy jelenléte és kiterjedtsége összefüggést

mutat a betegek túlélésével (9). Az érfali calcifikáció és a csökkent érfali tágulékonyság közt leírt szoros kapcsolat (5) felveti annak a lehetőségét, hogy a calcifikáció terápiás befolyásolása javítja az érfali tágulékonytságot is, amelyen keresztül az a betegek túlélésére is hatással lehet.

Hemodializált betegek között a hyperphosphataemia kezelésében alkalmazott nem kalcium tartalmú foszfát-kötő sevelamer-hidrokloridról több vizsgálat bizonyította, hogy 1-1,5 éves terápia során lassítja, sőt javíthatja is az egyébként progrediáló aortafal-calcifikációt (10, 11). A sevelamer egy nem felszívódó szintetikus polimer, mely a foszfátfelszívódás gátlása mellett koleszterinszint- és gyulladás-csökkentő hatással is rendelkezik (12). Figyelembe véve, hogy az aortakalcifikáció összefüggést mutat az érfali tágulékonyssággal, várható, hogy a sevelamer kezelés javítja az aorta érfali tágulékonyt és csökkenti a PWV-t.

Vizsgálatunk elsődleges célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a sevelamer hatását a carotis-femoralis PWV-re HD betegekben – megfelelő kontrollok egyidejű bevonásával. Vizsgáltuk egyúttal a sevelamer-kezelés hatását a vascularis calcifikációs inhibitorok (fetuin-A, oszteoprotegerin, szolubilis RANKL és matrix GLA protein) szérumszintjére is.

MÓDSZEREK

Kohorsz vizsgálatunkban sevelamer kezelést kezdő és kontrollbetegeket követtünk 10,8 (SD 2,3) hónapig.

2005 március és május között a B. Braun Avitum Nephrologiai Hálózat két dialízis állomásán 17 hemodializált betegnél kezdtek sevelamer-kezelést a következő indikációkkal: lágyrészmeszesedés vagy 1,86 mmol/l feletti szérumfoszfátszint, 2,5 mmol/l feletti kalcium- (Ca-) szint, 4,4 mmol²/l² feletti kalcium-foszfát szorzat. A seve-

lamer kezdő dózisa – a korábbi Ca-karbonát-tartalmú foszfát-kötő terápia felfüggesztése mellett – napi 2400 mg volt. A dózist a kezelőorvos a terápiás célértékek (foszfát <1,86 mmol/l, Ca-foszfát szorzat <4,4 mmol²/l²) elérése érdekében szükség szerint 4800 mg-ig emelhette. A követés alatt, egy kivételével, valamennyi beteg 4800 mg sevelamert szedett. Az egyéb gyógyszeres kezelés (beleértve a vérnyomáscsökkentő és az aktív D-vitamin-terápiát is) a kezelőorvos rendelkezései szerint történt. A követés során három beteg meghalt és egy beteg áthelyezésre került, így a vizsgálat követési fázisát 13 beteg fejezte be. Minden sevelamer kezelést kezdő beteghez egy kontroll (sevelamer kezelést nem kezdő) beteget párosítottunk a PWV-t ismerten befolyásoló tényezők figyelembe vételével. Ezek a kor, a nem, diabetes fennállta, illetve a dialízis időtartama voltak. A kontrollbetegek a korábbi Ca-karbonát terápiát folytatták a követés során a dózis szükség szerinti módosításával. Valamennyi részt vevő beteg heti három alkalommal, négyórás dialízis-kezelésben részesült, 1,50 mmol/l dializátum Ca-koncentrációval alkalmazásával.

A vizsgálat protokollját a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága engedélyezte, és a betegek részvételének feltétele volt a tájékoztatást követően adott írásbeli beleegyező nyilatkozat.

A vizsgálat elején és a követés végén meghatároztuk a carotis-femoralis PWV-t és a carotis augmentációs indexet a validált, tonometriás elven működő PulsePen készülék (DiaTecne, Milánó, Olaszország) segítségével (13). A PulsePen készülék az EKG R-hulláma és a carotis valamint a femoralis artérián felvett nyomáshullám kezdete közötti időkülönbség alapján számolta azt az időt, ami alatt az ejekció által keltett nyomáshullám megtette a carotis-femoralis távolságot. A carotis és femoralis mérési hely méterben kifejezett távolsága és a fenti idő alapján a software m/s-ban adta meg a PWV-t. Minden meghatározáshoz 10 szív ciklus adatainak átlagát használtuk. A PulsePen software automatikusan visszaütött azokat a méréseket, ahol az egy-

mást követő carotis és a femoralis pulzusgörbe regisztrálások során a vérnyomás vagy a szívfrekvencia értéke több mint 5%-os változást mutatott. Az átlagolt carotis pulzusgörbén az inflexiós pontot – ami a szívtől távolodó primer hullám helyi nyomásmaximuma – a PulsePen szoftware automatikusan jelölte ki. Az augmentációs indexet az inflexiós pontot követő nyomás-ampitúdó és a pulzusnyomás hányadosaként számoltuk. A méréseket a vérnyeréshez használt fistulával, illetve katéterrel ellentétes oldalon végeztük. A regisztrátumokat minőség szempontjából ugyanazon személy ellenőrizte (EHOT), aki ugyanakkor nem ismerte az adott beteg kezelési státusát. A mérések fekvő helyzetben, a szerdai vagy csütörtöki dialízis előtt történtek. A méréseket mind a vizsgálat elején, mind a követés végén egymás után kétszer végeztük, és a későbbiekben ezek átlagával számoltunk. A PulsePen készülékkel végzett PWV méréseink intra- és interobszerver variációs együtthatója 4,8%, illetve 7,3% volt. A vérnyomást és a szívfrekvenciát a validált BpTru-készülék (VSM Medtech, Vancouver, Kanada) segítségével végzett két mérés átlagaként határoztuk meg (14).

A mérések után vérértel történt laboratóriumi vizsgálatok elvégzése céljából. A Ca- és foszfátszintet kolorimetrikus módszerrel (Hitachi Modular, Japan) határoztuk meg. A Ca- és a foszfátszintek ismert változékonysága miatt az analízisekben nemcsak a PWV méréseket követően levett vérminták Ca- és foszfátkoncentrációját vettük figyelembe, hanem kiszámoltuk a vizsgálat kezdetét és befejezését megelőző három rutin „havi laborvizsgálat” Ca- és foszfátátlagát is. Minden esetben az albuminszintre korrigált Ca-értékeket számoltuk a következő képlet alapján: korrigált Ca (mmol/l) = mért Ca (mmol/l) + [40 – albumin (g/l)] x 0,25.

Az intakt PTH, az osteocalcin- és a béta-crosslaps-koncentrációt a kereskedelemben elérhető kit-ek (Roche's Elecsys® electro-chemoluminescence immunoassay „ECLIA”, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) segítségével határoztuk meg. Az osteoprotegerin, a szolubilis

RANKL, és a fetuin-A szérumszintjét, az Immundiagnostic AG Bensheim (Németország) kit-ek segítségével, ELISA-módszerrel mértük. A matrix GLA fehérje szérumszintjét a gyártó ajánlásainak megfelelően mértük a Human MGP ELISA Biomedica (Wien, Ausztria) kit használatával.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A sevelamer-kezelést kezdő és a kontrollbetegek kiindulási adatainak összehasonlítására Student-féle kétmintás t-próbát, Wilcoxon rank-sum tesztet, illetve Fisher-féle exact tesztet használtunk. A követés alatt egy adott csoporton belül bekövetkezett változás szignifikanciájának megítélésére Student-féle egymintás t-próbát, illetve Wilcoxon signed rank tesztet alkalmaztunk. Elsődleges analízisünk során a sevelamer-kezelést és a kontrollcsoportok adatainak követés alatti változását hasonlítottuk össze Student-féle kétmintás t-próba és Wilcoxon rank-sum teszt segítségével. A kiindulási PWV és a PWV követés alatt észlelt változásával összefüggő paraméterek meghatározására egy- és többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk. Az analízisekhez a SAS statisztikai program (6.11-es verzió) PROC

UNIVARIATE, PROC NPAR1WAY és PROC GLM parancsait használtuk. A 0,05-nél kisebb p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

A sevelamer-kezelést kezdő és a kontrollbetegek klinikai adatait az 1. táblázat mutatja. A gyógyszerelés (ACEI vagy ARB, alfa-blokkoló, béta-blokkoló, Ca-csatorna-blokkoló, sztatínaktív D-vitamin) a két csoport betegei között sem kiinduláskor sem a vizsgálat végén nem mutatott szignifikáns különbséget. Kiinduláskor nem, de a vizsgálat végén szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között a Ca-karbonát-szedés tekintetében ($p=0,047$). Ezt feltehetően az magyarázza, hogy a sevelamert kezdő betegeknél a Ca-karbonát-terápiát felüggesztették.

A kiinduláskor és a vizsgálat végén mért hemodinamikai, érfali tágulékonyági és laboratóriumi paraméterek a 2. táblázatban láthatók. A PWV a vizsgálat kezdetekor nem különbözött a két csoport betegei között. A követés végére a PWV 0,83 (2,27) m/s-mal csökkent a sevelamer-kezelteknél, míg a kontrollcsoportban 0,93 (1,88) m/s-

1. táblázat. A sevelamer-kezelést kezdő és a kontrollbetegek klinikai adatai

		Sevelamer	Kontroll	p érték
N		13	13	
Életkor (év)		54,7 (8,7)	54,0 (9,3)	0,836
Férfi, n (%)		10 (76,9)	10 (76,9)	1,000
Dialízis-idő* (hónap)		38,2 (35,5)	23,9 (32,3)	0,919
Vesebetegség, n (%)	Glomerulonephritis	4 (30,8)	2 (15,4)	0,889
	Diabetes	1 (7,7)	2 (15,4)	
	Tubulointerstitialis	5 (38,5)	7 (53,8)	
	Polycystás	1 (7,7)	1 (7,7)	
	Egyéb vagy ismertlen	2 (15,4)	1 (7,7)	
Testtömegindex (kg/m ²)	kiinduláskor	27,3 (4,0)	23,7 (4,9)	0,057
	vizsgálat végén	26,9 (3,1)	23,7 (4,8)	0,059
Reziduális diuresis* (ml)		300 (700)	300 (1500)	0,476
Dohányzás, n (%)		6 (46,2)	4 (30,8)	0,887
Diabetes, n (%)		2 (15,4)	2 (15,4)	1,000
Cardiovascularis betegség, n (%)		6 (46,2)	7 (53,8)	1,000

A folyamatos változók átlag (SD), illetve * medián (interquartilis tartomány), a kategorikus változók n (%) formában kerültek feltüntetésre

2. táblázat. A hemodinamikai, az érfa tágulékonyasági és a laboratóriumi paraméterek induláskor és változásuk a követés alatt

		Sevelamer	p csoporton belül	Kontroll	p csoporton belül	p csoportok között
Systolés BP (Hgmm)	Kiinduláskor	134,5 (24,0)		140,3 (19,2)		0,505
	Változás	1,5 (20,2)	0,786	1,8(21,3)	0,771	0,979
Szívfrekvencia (ütés/perc)	Kiinduláskor	78,0 (10,2)		71,2 (12,2)		0,137
	Változás	- 5,2 (10,4)	0,765	- 0,5 (9,7)	0,855	0,222
PWV (m/s)	Kiinduláskor	9,93 (2,10)		9,20 (2,84)		0,464
	Változás	-0,83 (2,27)	0,210	0,93 (1,88)	0,088	0,042
Aix (%)	Kiinduláskor	24,2 (12,1)		28,3 (12,7)		0,415
	Változás	-2,4 (6,2)	0,185	3,5 (11,0)	0,257	0,105
Bikarbonát (mmol/l)	Kiinduláskor	20,6 (2,41)		23,7 (2,64)		0,003
	Változás	-1,25 (1,20)	0,028	-0,21 (2,64)	0,781	0,209
Koleszterin (mmol/l)	Kiinduláskor	4,52 (1,25)		3,92 (0,90)		0,066
	Változás	-0,36 (0,69)	0,074	0,27 (0,667)	0,182	0,040
C-reactive protein (mg/l)	Kiinduláskor*	11,1 (9,9)		7,5 (5,6)		0,151
	Változás*	-4,12 (11,2)	0,057	-0,8 (3,7)	0,077	0,472
Kalcium (mmol/l)	Kiinduláskor	2,30 (0,30)		2,22 (0,11)		0,370
	Változás	-0,03 (0,26)	0,727	0,02 (0,24)	0,729	0,620
Időátlagolt kalcium (mmol/l)	Kiinduláskor	2,20 (0,26)		2,24 (0,17)		0,671
	Változás	0,04 (0,15)	0,328	0,01 (0,16)	0,993	0,496
Foszfát (mmol/l)	Kiinduláskor	2,03 (0,46)		1,49 (0,35)		0,002
	Változás	-0,09 (0,51)	0,560	0,06 (0,42)	0,644	0,452
Időátlagolt foszfát (mmol/l)	Kiinduláskor	2,28 (0,46)		1,46 (0,28)		0,001
	Változás	-0,24 (0,36)	0,033	0,11 (0,25)	0,125	0,008
Ca-P szorzata (mmol ² /l ²)	Kiinduláskor	4,74 (1,49)		3,29 (0,78)		0,005
	Változás	-0,35 (1,27)	0,337	0,12 (0,86)	0,6152	0,275
Időátlagolt Ca-P szorzata (mmol ² /l ²)	Kiinduláskor	5,01 (1,21)		3,26 (0,58)		0,001
	Változás	-0,49 (0,88)	0,068	0,25 (0,58)	0,147	0,018
PTH (pmol/l)	Kiinduláskor*	21,8 (29,1)		5,0 (3,8)		0,003
	Változás*	4,5 (19,1)	0,04	2,0 (9,8)	0,046	0,608

A folyamatos változók átlag (SD), illetve * medián (interkvartilis tartomány) formában kerültek feltüntetésre. PWV=aorta pulzushullám terjedési sebesség; Aix=carotis augmentációs index; PTH=parathormon, időátlagolt értékét: a vizsgálat elejét, illetve a követés végét megelőző három „havi labor” értékeinek az átlaga.

mal növekedett ($p=0,042$). Az augmentációs index változásának iránya hasonló volt, de nem érte el a statisztikai szignifikancia határát ($p=0,105$).

Ahogy várható volt, a kiindulási foszfátszint és a Ca-foszfát szorzat magasabb volt a sevelamer-kezelést kezdő betegek között. Az időátlagolt foszfátszint és Ca-foszfát szorzat szignifikánsan csökkent a sevelamer-kezelés során, és ez a változás a kontrollokéhoz képest is szignifikáns volt ($p=0,008$, illetve $0,018$). A koleszterinszint $0,36$ ($0,64$) mmol/l-lal csökkent a sevelamer-kezelteknel, és a változás a kontrollok közt megfigyelt változáshoz képest szignifikáns volt ($p=0,040$).

A 3. táblázat mutatja a csontturnover és a kalcifikációs inhibitorok szérumszintjeinek alakulását. A kiindulási csontturnover magasabb volt a sevelamer-kezelést kezdők között, de a béta-crosslaps és az osteocalcinszintek változása nem volt szignifikáns a követés alatt. A kalcifikációs inhibitorok szintje nem különbözött a két csoport betegei között sem kiinduláskor sem a követés során.

A 3. táblázat mutatja a csontturnover és a kalcifikációs inhibitorok szérumszintjeinek alakulását. A kiindulási csontturnover magasabb volt a sevelamer-kezelést kezdők között, de a béta-crosslaps és az osteocalcinszintek változása nem volt szignifikáns a követés alatt. A kalcifikációs inhibitorok szintje nem különbözött a két csoport betegei között sem kiinduláskor sem a követés során.

Többváltozós lineáris regresszióban a kiinduláskor mért PWV meghatározói a kiindulási CRP ($p=0,008$), a systolés vérnyomás ($p=0,011$), az ismert cardiovascularis megbetegedés jelenléte ($p=0,033$) valamint az időátlagolt foszfátszint ($p=0,042$) voltak (a teljes modellre vonatkozó $R^2 = 0,625$). A PWV követés alatt megfigyelt változásával szignifikáns kapcsolatot a kiindulási CRP ($p=0,004$), a sevelamer kezelés ($p=0,028$), a diabetes mellitus jelenléte ($p=0,015$), és a kiindulási szív-frekvencia ($p=0,018$) mutattak (a teljes modellre vonatkozó $R^2 = 0,674$).

MEGBESZÉLÉS

Hemodializált betegek körében végzett megfigyeléses vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a sevelamer kezelés az érfa tágulékonyaság javulásával jár együtt. A sevelamer-kezelés ugyanakkor nem mutatott összefüggést sem a csontturnover, sem a vascularis kalcifikáció inhibitorainak szérumszintváltozásával.

Az érfa merevségét jelző paraméterek a cardiovascularis mortalitás nem klasszikus rizikófaktorai dializált betegek között (1, 2). Az aortafal tágulékonyaságának csökkenése a cardiovascularis eseményeknek ugyanakkor nemcsak „egyszerű” előjelzője, hanem feltételezhető, hogy azok kialakulásában oki szerepet is játszik (3-5). A csökkent érfa tágulékonyaság kóroki szerepét és befolyásolásának jelentőségét húzzák alá a közelmúltban publikált, antihypertensív szerekekkel végzett intervenciós vizsgálatok eredményei is (6, 15). Ezekben a vizsgálatokban a brachialis vérnyomástól független PWV-változás (6), illetve a centrális pulzusnyomás szoros összefüggést mutattak a jobb túléléssel és cardiovascularis kimenetellel. Ezen megfigyelések alapján arra lehet következtetni, hogy az érfa tágulékonyaságot befolyásoló egyéb kezelési módok szintén befolyásolhatják a betegek túlélését. Vizsgálatunkban a sevelamer-kezelés az érfa tágulékonyaság javulásával járt együtt, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a sevelamer-terápia – közvetlen metabolikus hatásain túl – befolyásolhatja a betegek életkilátásait is. Ezt a feltételezést részben támogat-

3. táblázat. A csontturnover és a kalcifikációs inhibitorok szérumszintjének adatai

		Sevelamer	p csoporton belül	Kontroll	p csoporton belül	p csoportok között
Osteocalcin (mg/l)	Kiinduláskor*	346 (577)		94 (206)		0,018
	Változás	-24 (130)	0,509	18 (53)	0,234	0,291
B crosslaps (mg/l)	Kiinduláskor	3,04 (2,09)		0,85 (1,74)		0,016
	Változás	-0,04 (0,68)	0,733	0,44 (0,67)	0,034	0,291
Fetuin-A (g/l)	Kiinduláskor*	0,34 (0,10)		0,34 (0,08)		0,757
	Változás	-0,10 (0,06)	0,020	-0,07 (0,10)	0,203	0,588
Matix GLA protein (nmol/l)	Kiinduláskor*	4,99 (2,03)		3,65 (0,93)		0,086
	Változás*	0,68 (2,79)	0,588	-0,15 (4,00)	0,375	0,572
Osteoprotegerin (pmol/l)	Kiinduláskor	9,46 (5,02)		9,06 (2,65)		0,803
	Változás	-1,14 (1,65)	0,028	-0,18 (3,65)	0,858	0,397
Szolubilis RANKL (pmol/l)	Kiinduláskor*	145 (660)		82 (4801)		0,735
	Változás*	-8,6 (200,5)	0,322	0,0 (63,6)	0,688	0,496

A folyamatos változók átlag (SD), illetve * medián (interquartilis tartomány) formában kerültek feltüntetésre

ják a sevelamerről a közelmúltban megjelent vizsgálatok eredményei (16, 17).

Tudomásunk szerint, csak egy korábbi vizsgálat foglalkozott a sevelamer érfali tágulékonyságra kifejtett hatásával (18). Kontrollbetegek bevonása nélkül végzett követéses vizsgálatukban *Takenaka és munkatársai* azt találták, hogy a szív és a tibialis artéria között mért PWV progresszív romlását 6 hónapos sevelamer-kezelés lassította. Eredményeink ezt a megfigyelést nemcsak megerősítik, hanem ki is terjesztik, hiszen munkánkban a sevelamerrel kezelt és a kontrollbetegeket közel egy évig követtük, és elsődleges kimeneteli változóként nem a szív és tibialis artéria között mért PWV-t hanem az aorta PWV-t határoztuk meg. Ez utóbbi változó mérésének jelentősége abban van, hogy a különböző érfali tágulékonysági paraméterek között ez az, amelyik a legszorosabb kapcsolatot mutatja a cardiovascularis kimenetellel HD-t betegek között (19).

Takenaka (18) és mások (20, 21) munkája is igazolja, hogy az érfali tágulékonyság csökkenése és a PWV emelkedése progresszív eltérés HD betegekben. Mi a jelen vizsgálatunkban a kontrollbetegek között az aorta PWV progresszív romlását, míg a sevelamerrel kezelt betegek között an-

nak regresszióját figyeltük meg. Vizsgálatunk felépítése nem ad lehetőséget arra, hogy ezen megfigyelésünk mechanizmusára egyértelmű magyarázatot tudjunk adni. Ugyanakkor több – egymást nem kizáró – lehetőség merülhet fel, úgy mint a foszfát- vagy koleszterinszint csökkenése, illetve a mikroinflammáció befolyásolása. Mindezek ismert következményei a sevelamer terápiának, és egyúttal mindegyik javíthatja az érfali tágulékonyságot is részben az artériás kalcifikáció, részben egyéb érfali funkcionális vagy strukturális változásokon keresztül. Bár vizsgálatunkban észleltük a sevelamer-kezelés ezen várható metabolikus következményeit, lineáris regressziós modellünkben közülük csak a kiindulási CRP-szint állt szignifikáns összefüggésben a PWV kezelés alatti változásával. Ennek alapján az merülhet fel, hogy a sevelamer-kezeléssel összefüggő gyulladáscsökkenés az, ami eredményeinket magyarázhatja. Az a tény ugyanakkor, hogy végső modellünkben a sevelamer-kezelés változatlanul szignifikáns összefüggést mutatott a PWV változásával, további mechanizmusok hozzájárulását feltételezi.

Számos adat támogatja azt a feltételezést, hogy a HD betegek érfalaiban zajló kalcifikációs folyamatok szabályozásában fontos szerepet játszanak

egyes inhibitorok, mint például a fetuin-A, matrix GLA protein, illetve oszteoprotegerin (22). Bár ezen proteinek közvetlen hatásmechanizmusa nem minden részletében ismert, a szérumszintek mérésének klinikai jelentőséget ad, hogy azok a HD betegek túlélésével – a klasszikus rizikófaktoroktól független – kapcsolatot mutatnak (23, 24). A sevelamer érfali kalcifikációra kifejtett ismert hatásából nyilvánvalóan következik az a kérdés, hogy a sevelamer befolyásolja-e ezen inhibitorok szérum szintjét, illetve az, hogy a sevelamer kezelés alatt megfigyelt PWV változás összefügg-e az inhibitorok koncentrációjának változásával? Vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot az inhibitorok szintje és a sevelamer-kezelés között, illetve a kezelés alatt észlelt PWV-változás nem állt összefüggésben az inhibitorok kiindulási koncentrációjával, illetve azok változásával. Mindezek arra utalhatnak, hogy a sevelamer-kezelés nem befolyásolja lényegesen a kalcifikációs inhibitorok működését. A fetuin-A és az oszteoprotegerin tekintetében azt a következtetést mások eredményei is megerősítik (25, 26).

Fel kell hívnunk a figyelmet vizsgálatunk egyes hiányosságaira.

Egyrészt, munkánk megfigyeléses vizsgálat volt, amelyben a betegek sevelamer-kezelése nem random besorolás alapján történt. Ezzel magyarázható, hogy a betegek kiindulási ásványianyag-paramétereiben szignifikáns eltérések voltak a kontrollként választott betegekhez képest. Nem gondoljuk ugyanakkor, hogy ez a kiinduláskor észlelt eltérés eredményeinket lényegesen befolyásolja, hiszen ha a kontrollbetegek foszforszintje hasonló lett volna a kezeltkéhez, akkor közöttük még a megfigyelthez képest is jelentősebb progresszió lett volna várható a PWV-értékekben a követés során.

Másrészt, a vizsgálatunkban részt vevő betegek száma kicsi. Bár nem valószínű, hogy ez fő következtetésünket befolyásolja, ugyanakkor a II. típusú hiba lehetősége fennáll, és elképzelhető, hogy a két csoport között kiinduláskor vagy a követés során fennálló különbséget a kis statisztikai erő miatt nem vettünk észre.

Harmadszor, a kis esetszám és a lineáris regressziós modellekben használt változók nagy számából következően a regressziós vizsgálatok eredményeit inkább hipotézisek felállítására és nem azok bizonyítására gondoljuk alkalmazni.

Összefoglalva, ebben a dializált betegek körében végzett vizsgálatban a sevelamer-kezelés mellett az aortafal tágulékenységének javulását figyeltük meg. Figyelembe véve, hogy az érfal tágulékenység javulása okozati összefüggésben lehet a betegek cardiovas-

cularis halálozásának csökkenésével, így a sevelamer-kezelés ígéretes lehetőséget nyújthat a betegek életkilátásainak javításában. Az említett hiányosságok miatt eredményeink megerősítése szükséges nagyobb randomizált klinikai vizsgálatok során.

IRODALOM

- 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(18):2434-2439.
- Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(10):2117-2124.
- Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. *Current Hypertension Reports*. 2004; 6(6):436-441.
- O'Rourke MF. From theory to practice: arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens*. 2002; 20(10):1901-1915.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14(6):525-531.
- 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(7):987-992.
- Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int*. 2005; 67 (Suppl 94):120-S127.
- El-Abbadi M, Giachelli CM. Arteriosclerosis, calcium phosphate deposition and cardiovascular disease in uremia: current concepts at the bench. *Curr Opin in Nephrol Hypertens*. 2005; 14(6):519-524.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier 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(9):1731-1740.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62(1):245-252.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005; 68(4):1815-1824.
- Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J*. 2005; 149(5):820-825.
- Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens*. 2004; 22(12):2285-2293.
- Mattu GS, Perry TL, Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (BPM-100(Beta)) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood Pressure Monit*. 2001; 6(3):153-159.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113(9):1213-1225.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients *Kidney Int* 2007; 72:1130-1137.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71:438-441.
- Takenaka T, Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4):811-816.
- Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar M, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005; 45(4):592-596.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H, Pannier B. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003; 63(Suppl84):88-93.
- Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Homma K, Kanno Y, Yoshizawa M, Furukawa T, Takenaka T, Saruta T. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(5):866-874.
- Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*. 2006; 47(6):1027-1034.
- Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(1):262-270.
- Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Jogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Schalling M, Nordfors L. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int*. 2005; 67(6):2383-2392.
- Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, Rensma PL, Bartelet K, Konings CJ, Hoeks AP, Floege J, Leunissen KM. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(5):1293-1299.
- Schlieper G, Brandenburg V, Djuric Z, Damjanovic T, Westenfeld R, Floege J, Ketteler M. Analysis of cardiovascular calcification, serum fetuin-A and osteoprotegerin in hemodialysis patients: the BASH study. (Absztrakt) *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl 4):iv287.

A Magyar Vese-Alapítvány 2008-ban meghirdetett pályázata

1. Pályázati kiírás a Magyar Vese-Alapítvány Hársing László és Taraba István díjára

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

Az Alapítvány ezennel kilencedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek nephrologiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírását annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez. Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább.

A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének kell megküldeni **2008. május 31-ig.** (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A pályázat elbírálásának határideje: **2008. június 30.**

Az emlékérem, illetve az azzal járó 100 000 Ft pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor.

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

Prof. Dr. Rosivall László
A Magyar Vese-Alapítvány elnöke

2. A Magyar Vese-Alapítvány pályázatot hirdet a „Center of Excellence” Hungarian Kidney Foundation/ „Kiválósági Központ” Magyar Vese-Alapítvány cím elnyerésére

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 szaktekintély 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.

Prof. Dr. Rosivall László
A Magyar Vese-Alapítvány elnöke

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG HÍREI



FIATAL HYPERTONOLOGUSOK IV. FÓRUMA

2008. szeptember 12-14.

Hunguest Hotel Béke, Hajdúszoboszló,
Mátyás király sétány 10.

Tisztelt Kollégán, tisztelt Kolléga, kedves Barátunk!

A Magyar Hypertonia Társaság Ifjúsági Bizottsága nevében szeretettel meghívunk a hypertonia iránt érdeklődő minden fiatal Kollégát a negyedik alkalommal megrendezésre kerülő Fialat Hypertonológusok Fórumára.

A korábbi évek gyakorlatának megfelelően a Fórum célja nem csupán továbbképzés, hanem lehetőség biztosítása fiatal Kollégák számára a magasvérnyomás-betegséggel kapcsolatos saját kutatási eredmények bemutatására is. A tudományos eredmények prezentálásán túl jó alkalom ez a fiatalok előadói képességének csiszolására, a kritikus szemlélet elsajátítására, tudományos vitákra és őszinte, baráti hangulatú megbeszélésekre is. Kérünk ezért minden fiatal „hypertonológust”, hogy tisztelje meg Fórumunkat saját tudományos eredményeinek bemutatásával és aktív részvételével.

Idén első alkalommal a Magyar Hypertonia Társaság pályázatot hirdet a Fórumon való részvétel támogatására.

A Fórum beavallott célja a hypertonia iránt elkötelezett jövőbeli közösség formálása, összekovácsolása.

Emnek szellemében szeretettel várunk minden (lélekben) fiatal Hajdúszoboszlóra 2008 szeptemberében!

Dr. Páll Dénes
az MHT Ifjúsági Bizottságának elnöke

Dr. Csiky Botond
a Fórum elnöke

*Tudományos információ:***Dr. Csiky Botond**

PTE ÁOK II. számú Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum
7624 Pécs, Pácsi u. 1. Tel: 72/536067; Fax: 72/536070
E-mail: botond.csiky@gmail.com

A Fórum szervezője: MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda

1051 Budapest, Nádor u. 36. Levélcím: 1443 Budapest, Pf.: 145.
Szalma Márta; Tel: 06 1 311-6687, Fax: 06 1 383-7918
E-mail: szalma.marta@motesz.hu
Regisztráció: Veres Gabriella; E-mail: veres.gabriella@motesz.hu
Szállásinformáció: Szepesi Gizella; E-mail: szallas@motesz.hu

Fontosabb időpontok:

Absztrakt beküldési határidő: 2008. július 31.
Kedvezményes részvételi díj, fizetési határidő: 2008. július 31.
Részvétel lemondási határideje: 2008. augusztus 25.

REGISZTRÁCIÓS DÍJ

2008. július 31-ig befizetve: 8.000.- Ft
2008. augusztus 1. után: 10.000.- Ft

PÁLYÁZAT

A Magyar Hypertonia Társaság Elnökségének és Vezetőségének felhatalmazása alapján pályázatot írunk ki a Fialat Hypertonológusok IV. Fórumán való részvételre.

A pályázat nyertesei **térítésmentesen** vehetnek részt a **2008. szeptember 12-14.** között Hajdúszoboszlón megrendezésre kerülő Fórumon, mely a **részvételi díjra**, a **szállásra** és az **étkezésre** vonatkozik.

A támogatásra kerülő pályázatok száma később kerül meghatározásra, de a Tudományos Bizottság által elfogadott absztraktok első szerzői abszolút előnyt élveznek.

Pályázni a honlapokról is letölthető adatlap kitöltésével és legkésőbb **2008. június 30-ig** történő visszaküldésével lehet.

A pályázatokat az alábbi címre kell küldeni.

Dr. Páll Dénes, az MHT Ifjúsági Bizottság elnöke
Debreceni Egyetem OEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika
4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Fax: 06-52-414-951

E-mail: pall@intemal.med.unideb.hu

A Magyar Hypertonia Társaság által, a Fórumon való részvétel támogatására kiírt pályázatról információ a Szervező és a Társaság honlapján is megtalálható: **www.hypertension.hu;**
www.motesz.hu/kongresszusi és utazási iroda

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ**FŐTÉMÁK:**

- Funkcionális és strukturális kisércukarodás hypertoniában Van-e jelentősége a mikrocirkulációnak?
- Új vérnyomáscsökkentési lehetőségek
- A hypertonia és a „minor” kardiiovaszkuláris rizikófaktorok
- Nők hypertoniája és kardiiovaszkuláris rizikója
- Hypertonia és krónikus vesebetegség
- A kardiális autonóm neuropathia és sensoros perifériás neuropathia, valamint a hypertonia kapcsolata cukorbeteg és nem cukorbeteg állapotokban

Várjuk előadások (8 perc + 2 perc vita) bejelentését a tudományos főtémákhoz elektronikus formában.

Absztrakt beküldési határidő: 2008. július 31.

E-mail cím: szalma.marta@motesz.hu

ELŐZETES PROGRAM**2008. szeptember 12. péntek**

- 13.45 Megnyitó
16.00 A kardiális autonóm és sensoros perifériás neuropathia, valamint a hypertonia kapcsolata cukorbeteg és nem cukorbeteg állapotokban
17.00 Szabad előadások, kerekasztal

2008. szeptember 13. szombat

- 09.00 Szív-érrendszeri betegségek nőkben
11.30 Újdonságok az antihipertenzív terápia területén
16.00 A hypertonia és a „minor” kardiiovaszkuláris rizikófaktorok
17.15 A krónikus vesebetegség néhány cardiovascularis vonatkozása
18.30 Szabad előadások

2008. szeptember 14. vasárnap

- 09.00 Hypertonia és a mikrokeringés
10.45 Tesztírás
11.30 A Fórum zárása

SZÁLLÁS és HELYSZÍN:

• Hunguest Hotel Béke

4200 Hajdúszoboszló, Mátyás király sétány 10.

Megközelíthetőség: Budapestről a 3-as számú autópályán és a 35-ös számú autópályá kiegészítő szakaszon autóval mintegy 2 óra alatt érhető el a város.

Elhelyezkedés: A szálloda a város zöldövezeti részén fekszik. A közelben több szálloda, vendéglátó üzem és szórakozóhely üzemel. A város központja 10-15 perces sétával érhető el. A pályaudvarról autóbusszal megközelíthető. A buszok indulási időpontja a vonatok érkezéséhez igazodik.

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ

A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet

- A, hypertoniával 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 pályázatok benyújtása és értékelése – a tudományos kutatási pályázatok kivételével – folyamatos. Tudományos pályázatot évente egyszer, **szeptember 15-ig** lehet benyújtani. Az elbírálás a pályázat tudományos értéke, megvalósíthatósága, hazai hypertonológia fejlesztéséhez történő hozzájárulása, valamint a pályázó szakmai háttere, hazai és nemzetközi elismertsége alapján történik. A pályázók az eredményről elektronikus levélben kapnak értesítést.

Sikeres tudományos kutatási pályázat esetén a pályázónak évenkénti írásos beszámolót és a pályázat által támogatott kutatás eredményeit közlő publikációt/kat (a köszönetnyilvánításban a Társaság említésével) kell benyújtania.

A pályázatról további információ a Magyar Hypertonia Társaság honlapján található (www.hypertension.hu).

A pályázatokat elektronikus úton kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához

(*Dr. Tislér András, atisler1@t-online.hu, tisand@bell.sote.hu és rosivall@net.sote.hu).*

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ

A Magyar Hypertonia Társaság 3 tudományos publikációs díjra hirdet pályázatot. A tudományos díjak neve:

1. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú MAGYAR NYELVŰ TUDOMÁNYOS Közleménye Díj”
2. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú ANGOL NYELVŰ KLINIKAI TUDOMÁNYOS Közleménye Díj”
3. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú ANGOL NYELVŰ ALAPKUTATÁSI Közleménye Díj”

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első szerzője legyen
- a tudományos közlemény megjelenésének időpontja: 2007. 01. 01. – 2007. 12. 31.
- a pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktorral rendelkező lapban történt megjelenést értékeli

A pályázatok beküldési határideje: 2008. 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 mellékletében a publikációval a következő elektronikus címre nyújtható be:

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára: atisler1@t-online.hu, tisand@bell.sote.hu és rosivall@net.sote.hu

Dr. Rosivall László
a Tudományos Bizottság
ügyvezető elnöke

Dr. Préda István
a Tudományos Bizottság
elnöke

Dr. Tislér András
a 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 szakszerűségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometria szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek 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 fozkozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székkfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszérúsége érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

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

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

for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok. A szöveg ne tartalmazzon internethivatkozásokat!) 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 sorszált 25 mm-es távolságúra kérjük beállítani. A *címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a 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 feltüntetendő. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt

esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorsszámát. 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 fokok, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójellel 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.

e-mail: janosrado@axelero.hu

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

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,

Kardiometabolikus Centrum

1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

sandor.alfoldi@gmail.com