A VÉGSTÁDIUMÚ VESEBETEGEK FOLYADÉKTEREINEK OBJEKTÍV MÉRÉSE

Ph.D. Doktori tézisek

Dr. Tapolyai Mihály

Semmelweis Egyetem
Kórélettani Intézet

Konzulens: Dr. Rosivall László, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Csepreká l Orsolya, Ph.D., tanársegéd
Dr. Dolgos Szilveszter, Ph.D., klinikai szakorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Reusz György, Ph.D., MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Tóth-Heyn Péter, Ph.D., igazgatóhelyettes, adjunktus
Dr. Szabó Tamás, Ph.D., orvosigazgató

Budapest, 2017

BEVEZETÉS:

Az intravasculáris térfogat és a vérnyomás fenntartása gyakorlatilag egyenértékű az élet fenntartásával. A vérnyomás egy olyan életjel, amelyet a szervezeteknek minden áron meg kell őrizni. A vérnyomás két fő alkotó eleme a vererek tónusa és a vértérfogat. Bár a folyadékháztartás szabályzását a múlt században behatóan tanulmányozták annak észlelése a folyadékháztartás fenntartásának a nehezebbik része maradt.

Vannak élettani mechanizmusok a folyadékmennyiség mérésének pontos elvégzése a vesében, carotid testben és a szívben. Vizsgálódásom tárgya az lesz, hogy a klinikus orvos hogyan tudja meghatározni a folyadéktereket a legveszélyeztetettebb betegállományban, azoknál, akik veseműködése sérült. Azt fogjuk megvizsgálni, hogy a végstádiumú vesebetegeknél (ESRD) hogyan értékelhetjük ki a folyadéktereket és két eljárást fogunk ajánlani erre a célra.

A betegek folyadékháztartásának klinikai megítélése elég egyszerű feladatnak tűnik. Azonban, a fizikális vizsgálat, mint a klinikai értékelés része a legproblematikusabb. Sok klinikai tanulmány mutatott arra rá, hogy a folyadéktereket 49%-nál pontosabban csupán klinikai vizsgálat alapján igen nehéz meghatározni; némely szerző úgy találta, hogy a tüdő hallgatózásának az érzékenysége 56% míg a harmadik szívhang 20%, a juguláris véna distensio 39% vagy az ödéma jelenléte mindössze 67% érzékeny. Más szerzők a végtag ödéma érzékenységét 1 és 10% között becsülték; a tüdő szörty jelenléte pedig 9-27% volt képes a műszerrel-kimutatható folyadéktöbbletet felfedni attól függően, hogy a folyadéktöbblet enyhe, közepes vagy súlyos volt. Nyilvánvaló tehát, hogy a dializált betegek folyadékterét fizikális vizsgálattal nem lehet meghatározni.

A folyadékterek meghatározását csupán fizikai vizsgálat helyett a B-tipusú Natriuretikus Peptid (BNP) biomarkerrel vagy a bioimpedancia (BCM) eljárással végezhetjük. Mivel a szív-eredetű hormonokat a Neutralis Endopeptidase (NEP) bontja le, amely különösen gazdagon jelenik meg a vesében és a véredényekben. Veseelégtelenségben a BNP-nek magasabb a vérszintje. Egy másik eljárás, amivel folyadéktöbbletet vagy hiányt tudunk érzékelni az a BCM, amelynek a fizikai alapja az, hogy a különböző testrészek különböző arányban és ellenállással vezetik a

váltakozó áramot. A BCM, „a mérés-frekvenciák széles skáláján képes a sejten kívüli és a sejten belüli folyadéktereket szétválasztani”.

CÉLKITŰZÉSEK

Ezen értekezés azt a kérdést fogja megvizsgálni és arra a kérdésre fog tanulmányokat felsorakoztatni, hogy „mi a klinikai jelentősége a folyadéktöbblet mérésnek a dializált népességben.”

Jelen értekezés feltételezése tehát az, hogy bemutassuk, hogy a folyadékterek BNP vagy BCM általi valós mérése a dializált betegek gondozását javítja. Továbbá, a folyadéktér mérésen alapuló folyadékrendezés a folyadékterheltéget javítja, csökkenti a vérnyomást és a túlgyógyszerelést.

MÓDSZEREK

Az itt bemutatott tanulmányok vagy megfigyelő, vagy keresztmetszet tanulmány, amelyet két külön népességben végeztünk. Azon betegek, akiknek a folyadékterének meghatározását BNP-vel végeztük Észak-Nyugat Louisiana vonzáskörzetéből származnak, fekete-amerikaiak az USA Szövetségi Kormányának Veterán Kórházából.

Az egyik alcsoport, amely egy előretekintő, megfigyelő tanulmány alapjául szolgált, 19 egymás utáni, kórházba felvett betegcsoport (97 idülten hemodializált betegcsoportból) olyan betegekből állt, akiknek heveny hemodialízisre volt szüksége. Kórházi felvételüknek oka változó volt és tüneteik nem voltak kapcsolatosak folyadékterheléssel. Hemodialízisüket elkezdtük s az ultrafiltrációjukat (UF) a felvételi BNP-re alapoztuk. Egy 500 pg/mL-es cél BNP szerint ultrafiltráltuk őket. Mivel a cél BNP 500 pg/mL volt a betegeket folyadék túlterheltnek tekintettük, ha a BNP-jük >500 pg/mL volt.

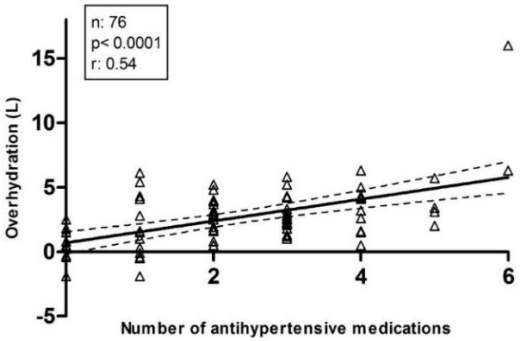
A bioimpedanciával mért tanulmányok népessége határozottan más volt, mint az előzőleg bemutatott BNP-vel vizsgált betegeké. Ez egy Kelet-Európai népesség volt; mindnyájan fehérek Magyarországon, Budapesten, a Semmelweis Egyetem egyetlen, hálózati idült hemodialízis állomása, amelyet egy profit-orientált betegellátó működtet (Fresenius Medical Care) amelynek a kifizető biztosítója egységesen állami volt. Az itt

kezelt betegek egy 50 mérföldnél nem nagyobb kerületű vonzáskörzetből jöttek, akiknek ingyenes volt a szállításuk a dialízis állomásra és vissza.

EREDMÉNYEK

Minden területen sikerült javulást elérnünk, ahol javítani szándékoztunk azzal a kezelési eljárással, amelyben a folyamatos folyadékelvételt egy 500 pg/mL-es BNP értékkel vezéreltük. A BNP vezérelt UF kezeléssel a betegek súlyát sikerült 10,8 kg-al csökkenteni és a vérnyomásuk is jelentősen csökkent. Mindemellett fontos, hogy a túlgyógyszerelést is csökkentettük átlagosan 1,5 vérnyomásgyógyszerrel; eközben a szisztolés vérnyomást 21,5 Hgmm-el, a diasztolést 11,7 Hgmm-el és a MAP vérnyomást 12,5 Hgmm-el csökkentettük.

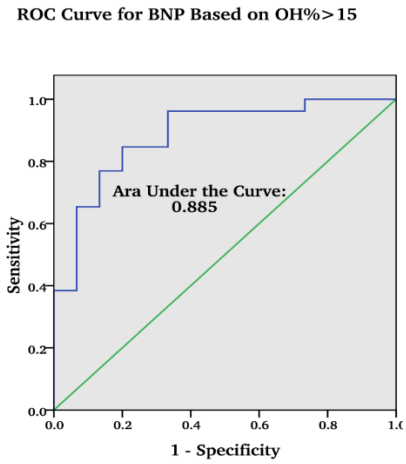
A bioimpedanciával vizsgált magyarországi beteganyag átlagos dialízis évjárata 66,5 ±57,1 hónap és a maradék vizelete 442 ±521 mL/nap volt. „Jelentős kapcsolatot találtunk a folyadéktúlterheltség és a vérnyomás között (r = 0.39, p = 0.0006) ahol minden egyes liter többletfolyadék 3,6 Hgmm-el emeli a vérnyomást. Egy erős kapcsolatot találtunk a vérnyomásgyógyszerek száma és a folyadékterheltség között, amely igaznak bizonyult akkor is, ha azon betegeket kizártuk, akik nem szedtek semmi vérnyomásgyógyszert és azokat közt is, akik 5 vagy több gyógyszert szedtek (r = 0.33, p = 0.047).



1.sz. **Ábra. A vérnyomásgyógyszerek száma és a folyadékterheltség** A vérnyomásgyógyszerek száma és a túlhidráltság mértéke között a kapcsolat szoros. N =76, p <0.0001, r = 0.54

Továbbá, a dializált betegeknél a vízhajtók alkalmazása nem tűnik hatékonynak a folyadéktöbblet felhalmozódásának megakadályozására; a vízhajtókkal kezeltek D(+) folyadékterheltsége jelentősen nagyobb, mint azoké, akik nem kapnak vízhajtót D(-), p = 0.003.

Az egyik tanulmányunkban, melyben a BNP értékeket hasonlított össze a BCM mérésekkel azt találtuk, hogy a megegyezés igen szoros a kétféle mérés között. „Az eredményeink kiértékelés a kétféle eljárást vizsgálta meg, a BNP-t és az OH%-ot. Úgy találtuk, hogy a kapcsolatot az **y = 209,83x – 1133,4** (r = 0,6996) egyenlettel tudjuk leírni, lineáris regressziós analízissel." „A ROC egy jelentős kapcsolatot fedett fel, amelyben a görbe alatti terület 0,885 volt a BNP-re, amikor a túlhidráltságot a 15% vagy annál nagyobban határoztuk meg."



2.sz. Ábra. A BNP ROC görbéje, ha az OH% >15
„A görbe alatti terület (AUC) a BNP receiver operating characteristic (ROC) görbén; ha a túlthidrált és normohidrált állapotot a sejten kívüli tér 15%-ban határozzuk meg.”

A dializált betegek folyadéktöbblete a halálozással szorosan összefügg. Egy korszakváltó tanulmányban Wizeman és munkatársai kimutatták, hogy a sejteken kívüli folyadéktér 15%-ánál nagyobb folyadékterheltsége a halálozást jelentősen emeli. Ugyanakkor, a magas vérnyomás, csak úgy, mint sok más tanulmányban, nem befolyásolta a halálozást, HR: 0,986 (90% CI: 0,979-0,995 p = 0,014); a hypertensio egy bizonyos fokig még védelmet is látszik adni… Továbbá, egy török tanulmány úgy találta, hogy a folyadékterek szoros ellenőrzése a túlélést javítja. Megkerülhetetlen, ezek után az a szakmai irány, hogy az ultrafiltrációt egy objektív mérés alapján végezzük, ne csupán a fizikális vizsgálat szerint. Özkahya azt is kimutatta, hogy a vérnyomásgyógyszerek csökkentése mellett a vérnyomás is csökkenthető, ha az intravascularis folyadékteret valamilyen objektív mérés alapján rendezzük.

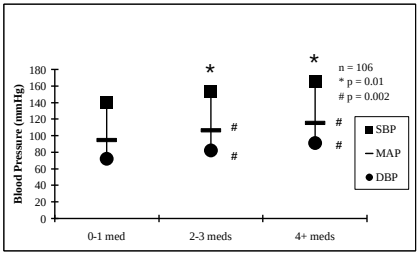
Az itt bemutatott tanulmányok válaszként szolgálnak arra, hogy a vérnyomást és a folyadéktereket objektív mérés alapján kell rendeznünk. Az alapvető probléma az, hogy a fizikális vizsgálat egyszerűen nem elégségesen objektív arra, hogy a beteg folyadéktereinek biztonságos rendezésére szolgáljon alapul. Amikor a fizikális vizsgálatot összehasonlítjuk objektív méréseredményekkel, akkor az egyszerűen nem üti meg a mércét. „A tüdő szörty jelenlétében, az ödémában vagy ezek kombinációjában rosszul tükröződik a tüdővizenyő súlyossága, amit a tüdő ultrahang B vonalai jeleznek” vagy amit a BNP mérés mutat.

A bemutatott tanulmányok egy alternatívára mutatnak arra, hogy „vakon vezessünk”. Nincs ok arra, hogy egy biomarker mint a BNP ne szerepeljen a klinikai gyakorlat minden napjában. A tanulmányunkban, amelyben az UF mértékét BNP szerint határoztuk meg az akutan kórházba felvett idült dialízis betegeknél bemutattuk, hogy ez egy klinikailag kivitelezhető eljárás és legfontosabb, hogy a betegellátást javította. Ha csak a fizikális vizsgálatra hagyatkoztunk volna ebben a BNP tanulmányban, akkor a betegeink 50%-ban nem észleltük volna a folyadékterheltséget. Ezek szerint a fizikális vizsgálat annyira megbízható, mint a fej vagy írás!

A BNP vezérelt UF kezelés harmadik előnye az, hogy javítja a vérnyomást. A fenti cikk kimutatta, hogy a folyadékelvétel csökkenti a vérnyomást és mindeközben a vérnyomásgyógyszerek leépítése is valóra válhat.

A túlgyógyszerelés nemcsak az anyagi terhek miatt veszélyes, hanem a gyógyszerek közti egymásrahatás miatt is, és a gyógyszerek mellékhatásainak halmozódása is, ahogy a betegnek egyre több és több gyógyszere lesz. A gyógyszerszámok terhe az orvosi utasítás követésére is hatással van. Az egyik DOPPS tanulmány bizonyította, hogy a polifarmatizált beteg nem tudja követni a foszfátkötőkkel kapcsolatos utasításokat. A foszfátkötők használata kritikusan fontos, hiszen azon betegeknek, akik szednek foszfátkötőt túlélési előnyük van azokkal szemben, akiknek nem szednek. A dializált betegek vérnyomásrendezése antihipertenzív gyógyszerekkel egy erősen vitatott téma. Amögött a gondolat mögött, hogy a vérnyomást csökkentsük az áll, hogy ezzel csökkenthetjük a halálozást, szíveseményeket és a gutaütést. Ezt, azonban a dializáltaknál nem tudta az irodalom olyan egyértelműen bizonyítani. Jól ismert tény azonban, hogy a jó, sok órás dialízis, amely a száraz súly elérésére céloz, az egy nagyon csekély gyógyszerszámmal el tudja érni úgy a jó vérnyomást, mint a jó túlélést.

Egy keresztmetszet tanulmányban, egy Észak-Nyugat louisianai idülten dializált betegcsoportban, megszámoltuk, hogy a betegeink, akiknek legalább 2 hónapja nem változtatták a gyógyszereit hány vérnyomásgyógyszert szedtek és mennyi volt a dialízis előtti vérnyomásuk. Azt találtuk, hogy minél több gyógyszert szedtek annál magasabb volt a vérnyomásuk.



3.sz. Ábra. Átlag vérnyomások a vérnyomásgyógyszerek száma szerint csoportosítva

Átlag vérnyomások (BP) a vérnyomásgyógyszerek száma szerint csoportosítva. SBP szisztolés vérnyomás, MAP átlag vérnyomás, DBP diasztolés vérnyomás

A dializált betegek hipertenziója, az antihipertenzív gyógyszerek és a kimenetel közti kapcsolatra a fent felsorolt tanulmányok adhatnak magyarázatot; és itt van a klinikai hasznossága a folyadékterek mérésének, akármilyen módszert alkalmazzunk is. Bemutattuk, hogy a vérnyomásgyógyszerek számának emelése, ha egyre több és több antihipertenzív szert adunk valójában nem javítja a vérnyomást, vagy legalábbis nincs kapcsolata a jobb vérnyomással. Azonban azt is megmutattuk, hogy a folyadékterheltség magasabb vérnyomással és nagyobb vérnyomásgyógyszer számmal van kapcsolatban. Továbbá, a folyadék elvétel csökkenti a vérnyomást és a polifarmatizációt.

A sikeres folyadékeltávolítás megszűntetheti a Wizeman által leírt többlet halálozási kockázatot. Onofriescu is kimutatta, hogy azoknak a betegeknek, akiknek a szárazsúlyát nem fizikális vizsgálattal hanem bioimpedanciával – vagy akármely más objektív méréssel – állították be, jobb volt a túlélése.

KÖVETKEZTETÉSEK

Ez az értekezés összeszedte és egybekötötte azon tanulmányokat és javaslatokat, amelyek a dialízis betegek vérnyomás rendezésére irányultak s megmutatta, hogy a klinikai gyakorlatban ez hogyan kivitelezhető sikerrel. Ezek a tanulmányok azt mutatták meg, hogy a polifarmatizált és folyadékterhelt állapotból úgy szabadíthatjuk fel a beteget, ha a súlyukat és a gyógyszerterhelést lassan csökkentjük. Ezt, biztonságosan úgy tehetjük meg, ha a folyadékállapotukat folyamatosan figyeljük BNP-vel vagy BCM-mel — „az éjszakai vezetés közben kapcsoljuk fel a lámpákat”. Ezen klinikai tanulmányok aköré a gondolat köré állnak sorba, hogy a magas vérnyomást nem gyógyszerekkel, hanem a hipertenzió okának megszűntetésével kell kezelni. Ezen tanulmányok megerősítik, hogy a dializáltak hipertenzióját minimális gyógyszerszámmal kell kezeljük azért, hogy a halálozás nagyobbik okozójának kockázatát tudjuk csökkenteni: a folyadékterheltséget. A folyadékterhelés biztonságos csökkentése érdekében használjuk az egyik eszközt! Elsőként kimutattuk, hogy a BNP vagy BCM által vezérelt folyadékrendezés javítja a betegellátást.

A következtetésünk tehát az, hogy a folyadékterhelés csökkentését akkor végezhetjük el biztonságosan, ha azt valamilyen objektív mérés vezérli. A polifarmatizáltságot javíthatjuk ha BNP-t vagy BCM-et alkalmazunk az ultrafiltráció mértékének meghatározására valamint, hogy a túlzott antihipertenziv gyógyszerszedés akadályozza a folyadékrendezést.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. **Tapolyai M**, Faludi M, Reti V, Lengvarszky Z, Szarvas T, Berta K. (2011) Dialysis patients' fluid overload, antihypertensive medications, and obesity. ASAIO J, 57: 511-515. IF: **1.394**
2. Tapolyai M, Faludi M, Reti V, Lengvarszky Z, Szarvas T, Fulop T, Beko G, Berta K. (2013) Volume estimation in dialysis patients: the concordance of brain-type natriuretic peptide measurements and bioimpedance values. Hemodial Int, International Symposium on Home Hemodialysis, 17: 406-412. IF: **1.363**
3. Tapolyai MB, Faludi M, Fülöp T, Dossabhoy NR, Szombathelyi A, Berta K. (2014) Which fluid space is affected by ultrafiltration during hemodiafiltration? Hemodial Int, 18: 384-390. IF: **1.240**
4. Tapolyai MB, Faludi M, Berta K, Szarvas T, Lengvarszky Z, Molnar MZ, Dossabhoy NR, Fulop T. (2016) The effect of ambient temperature and humidity on interdialytic weight gains in end-stage renal disease patients on maintenance hemodialysis. Int Urol Nephrol, 48: 1171-1176. **IF: 1.292**
5. Tapolyai M, Uysal A, Maeweathers G, Bahta E, Dossabhoy NR. (2009) B-type natriuretic peptide-directed ultrafiltration improves care in acutely hospitalized dialysis patients. Congest Heart Fail, 15: 131-135. **IF: 0**
6. Kovacs A, Tapolyai M, Celeng C, Gara E, Faludi M, Berta K, Apor A, Nagy A, Tisler A, Merkely B. (2014) Impact of hemodialysis, left ventricular mass and FGF-23 on myocardial mechanics in end-stage renal disease: a three-dimensional speckle tracking study. Int J Cardiovasc Imaging, 30: 1331-1337. **IF: 1.810**
7. Tapolyai M, Fulop T. (2010) Hypervolemic hemorrhage after dialysis catheter placement. J Vasc Access, 11: 173-174. **IF: 0.764**

8. Tapolyai M, Fülöp T, Uysal A, Lengvárszky Z, Szarvas T, Ballard K, Dossabhoy NR. (2010) Regional differences in nonadherence to dialysis among southern dialysis patients: a comparative cross-sectional study to the dialysis outcomes and practice patterns study. Am J Med Sci, 339: 516-518. IF: **1.257**
9. Tapolyai M. (2009) Does B-Type Natriuretic Peptide Testing Affect Outcome and Management of Patients With Acute Dyspnea? Ann Inter Med, 151: 288. **IF: 0**
10. Tapolyai M, Faludi M, Dossabhoy NR, Barna I, Lengvárszky Z, Szarvas T, Berta K, Fülöp T. (2014) Diuretics and Bioimpedance-Measured Fluid Spaces in Hypertensive Patients. J Clin Hypertens, 16: 895-899. **IF: 2.85**
11. Tapolyai M, Karim J, Fakhruddin A. (2008) Escalating Antihypertensive Medications in End-Stage Renal Disease Patients Does Not Improve Blood Pressure Control. J Clin Hypertens, 10: 215-218. **IF: 0**

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

12. Fülöp T, Zsom L, Tapolyai MB, Molnar MZ, Rosivall L. (2017) Volume-related weight gain as an independent indication for renal replacement therapy in the intensive care units. J Renal Inj Prev, 6: 35-42. **IF: 0**
13. Molnar MZ, Nagy K, Remport A, Tapolyai MB, Fülöp T, Kamal F, Kovesdy CP, Mucsi I, Mathe Z. (2017) Inflammatory Markers and Outcomes in Kidney Transplant Recipients. Transplantation: (in press). IF: 3.690
14. Tapolyai MB, Pethő Á, Fülöp T. (2017) Whole-Body Imaging Procedures in Resistant Hypertension: Evaluating for Secondary Causes or to Define End-Organ Damages? J Clin Hypertens, 19: 23-25. **IF: 0**
15. Dossabhoy NR, Sangha B, Tapolyai MB, Fülöp T. (2016) Outpatient removal of tunneled dialysis catheters by nephrology fellows in training at a Veterans Affairs Medical Center. J Vasc Access, 17: 340-344. **IF: 1.535**

16. Fulop T, Zsom L, Rodriguez B, Afshan S, Davidson JV, Szarvas T, Dixit MP, Tapolyai MB, Rosivall L. (2017) Clinical Utility of Potassium-Sparing Diuretics to Maintain Normal Serum Potassium in Peritoneal Dialysis Patients. Perit Dial Int, 37: 63-69. **IF: 1.298**
17. Fülöp T, Rodríguez B, Kosztaczky BA, Gharaibeh KA, Lengvárszky Z, Dossabhoy NR, Tapolyai MB. (2015) Tunneled Hemodialysis Catheter Removals by Non-Interventional Nephrologists: The University of Mississippi Experience. Semin Dial, 28: E48-E52. **IF: 1.912**
18. Fulop T, Tapolyai M. (2015) Beauty in Simplicity: Abnormal Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Resistant Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich), 17: 538-540. **IF: 0**
19. Fulop T, Alemu B, Dossabhoy NR, Bain JH, Pruett DE, Szombathelyi A, Dreisbach AW, Tapolyai M. (2014) Safety and efficacy of percutaneous renal biopsy by physicians-in-training in an academic teaching setting. South Med J, 107: 520-525. **IF: 0.927**
20. Dossabhoy NR, Turley S, Gascoyne R, Tapolyai M, Sulaiman K. (2014) Safety of total dose iron dextran infusion in geriatric patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. Ren Fail, 36: 1033-1037. **IF: 0.944**
21. Fulop T, Tapolyai M, Dossabhoy NR. (2013) Timing of continuous renal replacement therapy initiation in septic shock and acute kidney injury. Ther Apher Dial, 17: 642-643. **IF: 1.53**
22. Fulop T, Tapolyai M, Qureshi NA, Beemidi VR, Gharaibeh KA, Hamrahian SM, Szarvas T, Kovesdy CP, Csongradi E. (2013) The safety and efficacy of bedside removal of tunneled hemodialysis catheters by nephrology trainees. Ren Fail, 35: 1264-1268. **IF: 0.775**
23. Tapolyai M. (2010) Population Strategies to Decrease Sodium Intake Ann Intern Med, 153: 276. **IF: 0**
24. Tapolyai M, Uysal A, Dossabhoy NR, Zsom L, Szarvas T, Lengvárszky Z, Fülöp T. (2010) High prevalence of Liddle syndrome phenotype among hypertensive US Veterans in Northwest Louisiana. J Clin Hypertens, 12: 856-860. **IF: 2.230**

25. Tapolyai M, Kadomatsu S, Perera-Chong M. (2003) r.hu-erythropoietin (EPO) treatment of pre-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. BMC Nephrol, 4: 3. **IF: 0**
26. Tapolyai M, Campbell M, Dailey K, Udvari-Nagy S. (2002) Hemodialysis is as effective as hemoperfusion for drug removal in carbamazepine poisoning. Nephron, 90: 213-215. **IF: 1.650**
27. Tapolyai M, Udvari-Nagy S, Schede-Don K. (2001) The rate of complications of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is low. Am J Hypertens, 14: 487-488. **IF: 0.944**
28. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, Lee JC, Moreno L, Sakai K. (1996) Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. Am J Kidney Dis: the official journal of the National Kidney Foundation, 28: S81-S89. **IF: 2.759**
29. Stowe NT, Inman SR, Tapolyai M, Brouhard BH, Hodge EE, Novick AC. (1996) Lovastatin has direct renal hemodynamic effects in a rodent model. J Urol, 156: 249-252. **IF: 2.668**
30. Leblanc M, Moreno L, Robinson OP, Tapolyai M, Paganini EP. (1995) Bicarbonate dialysate for continuous renal replacement therapy in intensive care unit patients with acute renal failure. Am J Kidney Dis 26: 910-917. **IF: 2.048**
31. Leblanc M, Tapolyai M, Paganini EP. (1995) What dialysis dose should be provided in acute renal failure? A review. Adv Ren Replace Ther, 2: 255-264. **IF: 0**
32. Hershey CO, Lanham RJ, Colligan NR, Fudyma JR, Policastro DJ, Tapolyai M, Farlow PM, Poss J. (1995) Medicaid caps. Implications for ambulatory services in academic medical centers. Med Care, 33: 119-125. **IF: 2.418**