

# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 40. szám

2003. október 5.

560 Ft

A csigolyadeformitások és a háttérükben meghúzódó betegségek ..... 1955

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

A gyulladásos bélbetegségek extraintestinalis tünetei Veszprém megyében  
25 éves betegkövetés adatai alapján ..... 1965

A szülésindukció gyakorlata és eredményei ..... 1977

## A MEGELŐZÉS KÉRDÉSEI

A hyperhomocysteinaemia és következményeinek  
népegészségügyi szintű korlátozása ..... 1981

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

*Helicobacter pylori*-eradicatio ..... 1991

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK ..... 1995

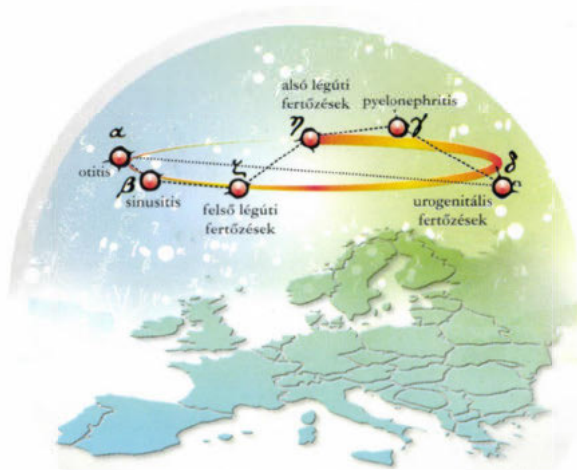
HÍREK ..... 1998



A MARKUSÓSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



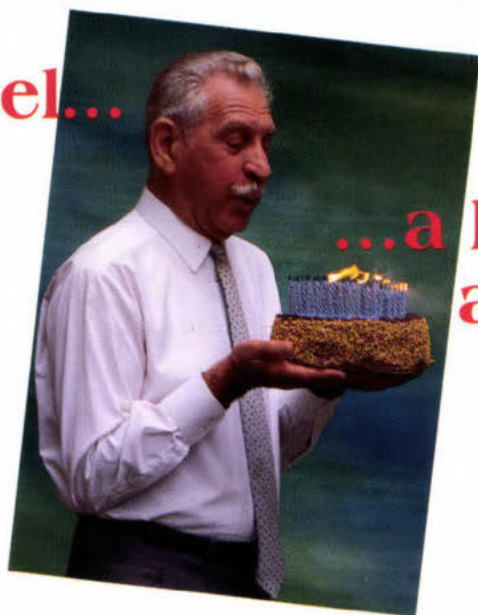




**Suprax**<sup>®</sup>  
*c e f i x i m* 200 mg filmtabletta – 100 mg/ml szuszpenzió

**Európa kedvelt  
 cephalosporinja**

**Fújja el...**



**...a krónikus bronchitis  
 akut exacerbációját!**

•  
 kiemelkedő aktivitás a *Haemophilus influenzae* ellen

•  
 gyógyszerinterakció nem ismert

•  
 napi egyszeri adagolás



**RICHTER GEDEON RT.**

**Fujisawa**

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 40. szám – 2003. október 5.



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by  
MARKUSOVSKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,  
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rác Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers  
Gulácsi László dr., Jermendy György dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),  
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),  
N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levél cím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.  
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,  
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon  
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú  
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,  
negyedévre 6000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002





# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 40. szám – 2003. október 5.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 5., 2003. Volume 144. No. 40.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A csigolyadeformitások és a háttérükben  
meghúzódó betegségek  
Tóth Edit dr. 1955

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

A gyulladásoos bélbetegségek extraintestinalis tünetei  
Veszprém megyében 25 éves betegkövetés  
adatai alapján  
Lakatos László dr., Pandur Tünde dr., Dávid Gyula dr.,  
Balogh Zsuzsanna dr., Küronya Pál dr.,  
Tollas Árpád dr., Lakatos Péter László dr. 1965

A szülésindukció gyakorlata és eredményei  
Csorba Roland dr., Aranyosi János dr.,  
Juhász Gábor dr., Zatik János dr., Major Tamás dr. 1977

## A MEGELŐZÉS KÉRDÉSEI

A hyperhomocysteinaemia és következményeinek  
népegészségügyi szintű korlátozása  
Czeizel Endre dr., Kalina Ákos dr. 1981

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

*Helicobacter pylori*-eradicatio  
Herszényi László dr. 1991

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1995

## HÍREK 1998

## PÁLYÁZATI HIRDETÉMÉNYEK 1999

## OH-QUIZ 1999

Vertebral deformities and the underlying diseases  
Tóth, E. 1955

## CLINICAL STUDIES

Extraintestinal manifestation of IBD in Veszprém  
county: results of a 25-year followup  
Lakatos, L., Pandur, T., Dávid, Gy., Balogh, Zs.,  
Küronya, P., Tollas, Á., Lakatos, P. L. 1965

Current clinical practice and results of labor  
induction  
Csorba, R., Aranyosi, J., Juhász, G., Zatik, J.,  
Major, T. 1977

## QUESTIONS OF PREVENTION

Community control of hyperhomocysteinemia  
and hyperhomocysteinemia-related disorders  
Czeizel, E., Kalina, Á. 1981

## EVERYDAY PRAXIS

Eradication of *Helicobacter pylori*  
Herszényi, L. 1991

## FROM THE LITERATURE 1995

## NEWS 1998

## OH-QUIZ 1999



# A csigolyadeformitások és a háttérükben meghúzódó betegségek

Tóth Edit dr.

Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Genti György dr.)

Jelen tanulmány áttekinti a csigolyaalak megváltozásához vezető kórfolyamatokat. A csigolyadeformitások háttérében legtöbbször az osteoporosis húzódik meg, és a csigolyatörés egyben a leggyakoribb osteoporoticus töréstípus is. A csigolyák csökkent ásványianyag-tartalmuk és megváltozott trabecularis szerkezetük miatt nem tudnak ellenállni a rájuk ható mechanikai erőnek, deformálódnak és/vagy eltörnek. A csigolyadeformitások igazolását a gyakorlatban számos tény nehezíti: a csigolyák magasságának csökkenése hosszú ideig nem okoz a betegnek panaszt (aszimptomatikus deformitás), és a klasszikus radiológiai felvétel nem elég szenzitív diagnosztikai eljárás. A klinikai gyakorlatban a szemikvantitatív, illetve a kvantitatív röntgenmorfometria alkalmazása lenne kívánatos. Az abszorpciometriás morfometria és a digitális technika kidolgozása folyamatban van, de jelenleg még nem elfogadott módszer. A csigolyák összeroppanása heves fájdalommal és funkcionális károsodással jár (szimptomatikus deformitás). Ezekben az esetekben a klinikai tünetek mellett a hagyományos radiológiai felvételen látott jellegzetes csigolyaképek: ék-, hal-, crus-deformitás alapján juthatunk diagnózishoz. Az osteoporoticus csigolyadeformitások jelentőségét nagyszámú előfordulása mellett a bekövetkező megnövekedett halálozási esély, az életminőségre kifejtett negatív hatása és a következő törést előre jelző ereje adja meg. A csontok szilárdságát a csonttömeg és a csont mikroarchitektúrája mellett annak minősége és anyagcseréje is meghatározza. Ebből adódik, hogy az osteoporosison kívül számos betegség jár csigolyadeformitással, fokozott törékenységgel. A főbb betegségecsoportok: fejlődési rendellenességek, osteochondrosisek, raktározási betegségek, rendszerbetegségek, tartási rendellenességek, traumák, gyulladások, tárolási betegségek, egyéb metabolikus osteopathiák, hematológiai betegségek és a degeneratív kórfolyamatok.

**Kulcsszavak:** osteoporosis, csigolyadeformitás, röntgenmorfometria

## Vertebral deformities and the underlying diseases.

The purpose of this review was to summarise the causes of vertebral deformity. Osteoporosis as the most frequent disease lies in the background of vertebral deformity which is the most common type of fractures. Vertebrae cannot resist mechanical loadings so they deform and/or break because of their decreased mineral density and changed trabecular microarchitecture. The diagnosis of vertebral deformity presents several problems in the practice. For example, patients with vertebral fractures do not report having symptoms even when present (asymptomatic deformity), moreover plain radiograph does not show high enough sensitivity to diagnose vertebral fractures. The two methods most likely used in clinical research would be the semiquantitative assessment of vertebral deformities, which is based on visual evaluation, and the quantitative approach, which is based on different morphometric criteria. Absorptiometric morphometry and digital technology are developing, though presently they are not widespread. The compression of vertebrae is followed by heavy pain and functional disability (symptomatic deformity), and in these cases plain radiographs show the following pictures: wedge, biconcave and crush deformity, which enable us to make the diagnosis. Its high occurrence, the increased mortality rate, the decreasing quality of life and the prevalence of subsequent fracture make osteoporotic vertebral deformity so significant. The bone strength is determined not only by bone mass and bone microarchitecture, but also by its quality and turnover. From this follows that besides osteoporosis there are several diseases with vertebral deformity and increased fragility. The main diseases are: developmental disorders, osteochondrosis, heritable disorders, postural conditions, traumas, inflammatory diseases, storage diseases, other metabolic bone diseases, hematological diseases and spondyloarthropathy.

**Key words:** osteoporosis, vertebral deformity, radiomorphometry

Az oszteológia rohamosan szaporodó tudásanyagának köszönhetően előtérbe kerültek olyan állapotok, amelyekre eddig kevés figyelmet szenteltünk.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

**Rövidítések:** EVOS= European Vertebral Osteoporosis Study; BMD = csontdenzitás (bone mineral density); RR = relatív rizikó; SDI = gerincdeformitási index (spine deformity index); Ha = elülső magasság (anterior height); Hm = középső magasság (mid height); Hp = hátsó magasság (posterior height); MXA = röntgensugar-abszorpciometriás morfometria (morphometric X-ray absorptiometry)

Ilyen elváltozás a csigolyadeformitás is. Hosszú évekig a csigolyadeformitással csak a medicina szűk szakterülete foglalkozott. Napjainkban világossá vált, hogy a csigolyaalak megváltozásának leggyakoribb oka az osteoporosis, ezért az osteoporosiskutatók felgyorsulása maga után vonta a szövődményeire való szélesebb körű odafigyelést. Ebből adódik, hogy a csigolyadeformitás tárgyalásakor a hangsúlyt az osteoporoticus eredetű elváltozásokra kell helyezni. A többi kórfolyamat számában és jelentőségében elmarad az előző mögött, ezért mint differenciáldiagnosztikai problémakört említjük.



## Osteoporoticus eredetű csigolyadeformitás

### Prevalencia, incidencia

Az elmúlt évtizedig az osteoporosis miatt kialakuló csigolyadeformitások számáról pontos adattal nem rendelkezünk, ami valószínűleg hozzájárult jelentőségének kesei felismeréséhez. A fordulópont 1992-ben következett be. A Rochesterben folytatott epidemiológiai vizsgálat az 50 év feletti fehér nők negyedénél (25,3%) mutatta ki ezt az elváltozást (10). A kapott eredmény alapján az USA-ban 500 000, a világon pedig 7 millióra becsülték a populáció e rétegében évente megjelenő, új csigolyadeformitások számát. Ellátásuk költsége a legszűkebb becslések szerint is 2,4 billió dollár (11).

Az európai helyzetet érintően az EVOS vizsgálat (European Vertebral Osteoporosis Study) szolgáltatott adatokkal. Ez a multicentrikus vizsgálat a férfiak a nőkéhoz hasonló esendőségére is rávilágított. A csigolyadeformitás előfordulási gyakoriságát 12%-ban jelölte meg mindkét nemben, amelynek értelmében minden nyolcadik 50 év feletti nőnél és férfinnél alakul ki élete során legalább 1 deformált csigolya (36). Az EVOS vizsgálat országaiban évente 1,4 millió új deformitás megjelenését feltételezik (14).

A hazai adatok arra utalnak, hogy a csigolyadeformitások előfordulása nálunk gyakoribb, mint Európa többi részén. Magyarországon a csigolyadeformitás minden ötödik-hatodik 50 év feletti férfi/nő esetében volt kimutatható, amely alapján 500 000 beteg felkutatását kellene az egészségügyi szolgáltatnak biztosítania (38). Ezzel szemben a jelentések évi 33 000 deformitásról szólnak.

A hihetetlenül nagy számok a probléma világméretére, jelentős költségkihatására világítanak rá. A népességszám emelkedése és az életkor kitolódása – különösen férfiaknál – további jelentős betegszám növekedést fog eredményezni. Mindez időszerűvé teszi az osteoporoticus eredetű csigolyadeformitás tárgyalását.

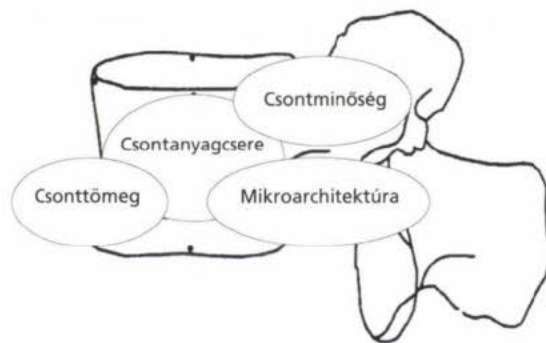
### A csigolyadeformitás előfordulását befolyásoló tényezők

A csigolyadeformitás megjelenését befolyásoló tényezők közül egyik legerősebb hatása az életkornak van. Az életkor emelkedésével a deformitások száma nő, és ez a hatás nőknél kifejezettebb (47). A két nem közti eltérést az eltérő hormonális hatással és ennek következtében eltérő csontvesztéssel magyarázzák (35). A rapid hormonális változás időszakában nőknél lényegesen emelkedik az esetszám, ezt követően csökken, majd 65 éves életkor után ismételt gyors emelkedés figyelhető meg. A legalacsonyabb és legmagasabb értékek közötti különbség nőknél ötszörös, férfiaknál másfélszeres. Az 50–59 éves korcsoportban, férfiaknál jóval több a deformitás száma, mint a nőknél, aminek okát a nagyobb fizikai terhelésben és a gyakoribb traumában vélik (38).

Az előfordulást módosító további meghatározó faktor a csonttömeg. A két változó között szoros, lineáris összefüggés áll fenn. Minél alacsonyabb a lumbalis gerincen mért csonttömeg, annál nagyobb az esély csigolyadeformitás kialakulására. A két nem között lényeges eltérés nem mutatkozik, kivéve az 1 g/cm<sup>2</sup> alatti csonttömegű eseteket, ahol a férfiaknál látható valamivel magasabb kockázat. Ezt a szerzők statisztikai torzítással magyarázták, nevezetesen a kis csonttömegű férfiak csoportjának kis elemszámával (15). A csonttömeg és a csigolyadeformitás előfordulása közti kapcsolatra további bizonyíték az egyes antireszorptív kezelés során létrejövő csontdenzitás- (bone mineral density, BMD) változás és a deformitások száma közti összefüggés. *Cumming* metaanalízisére alapján az antiporoticus gyógyszeres kezelés ideje alatt a BMD növekedésével párhuzamosan csökkent a csigolyatörés kockázata. Méghozzá úgy, hogy a csigolya-BMD 1%-os növekedése esetén 3 századdal csökkent a csigolyatörés relatív kockázata (12).

Ezek a megfigyelések egyben arra is rámutattak, hogy a csigolya-BMD emelkedésének nagyságához mérten aránytalanul nagy és gyors törésszámcsökkenés következik be. Ugyanakkor egyes gyógyszerek kisebb BMD-emelkedést idéznek elő, mégis az előzőekhez hasonló mértékben képesek csökkenteni a törések számát. Ebből arra következtetnek, hogy az anyagtulajdonságoknak és a geometriai jellemzőknek, vagyis a csontminőségnek is szerepe lehet a csontok szilárdságának meghatározásában (9).

Az elmúlt években világossá vált, hogy a csontanyagcsere is befolyásolja a csontok törékenységét. A csontforgalom gyorsulása önmagában is fokozza a törési rizikót. Idős nőbetegeknél a csontreszorpció fokozódásakor hasonló mértékű kockázatfokozódás volt kimutatható a vertebrális töréseket illetően, mint ami a csonttömeg csökkenéséhez társult (23). A csigolyák szilárdságát befolyásoló tényezők vázlatos ábrázolása az 1. ábrán látható.



1. ábra: A csigolyák szilárdságát befolyásoló tényezők

Az EVOS vizsgálat elénk tárta azt a tényt is, hogy a genetikai és a környezeti hatásoknak is szerepe lehet a csigolyadeformitások létrejöttében. Számszerűen a legtöbb deformitás északon fordult elő, a nő/férfi arány itt volt a megmagasabb (1, 23). Kele-



ten és nyugaton lényeges különbség nem mutatkozott sem a deformitások számában, sem a nemi arányban. Hazánk két tekintetben is kitűnt ebből a sorból, részben a csigolyadeformitás magas előfordulási gyakoriságával, részben a legalacsonyabb nő/férfi aránnyal (0,84) (36). Mindkét nemből a testsúly és a testtömeg emelkedése csökkenti a csigolyatörések rizikóját, ugyanakkor az életmód, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a kalciumfelvétel mértéke, a fizikai aktivitás, valamint a vertebrealis deformitás közötti kapcsolat nem nyert bizonyítást (41).

A vázolt tényezők fontossági sorrendje és összefüggése nem pontosan ismert, az azonban biztosnak mondható, hogy az osteoporoticus csont törékenységet több faktor határozza meg.

Mélyreható elemzésük fontos a csontok szilárdsági mutatóinak megismeréséhez.

## A csigolyadeformitás jelentősége

A csigolyadeformitás jelentősége a csípőtáji törések mögött háttérbe szorult azért is, mert sokáig nem gondolták, hogy a kialakulását követően fokozódik a mortalitás. A prospektív, követéses vizsgálatok bizonyították, hogy a klinikai tüneteket okozó csigolyadeformitás után a halálozási ráta jelentősen megnő (relatív rizikó, RR: 8,64). Ez az érték a csípőtörést követő mortalitási arányszámnál is nagyobb (RR: 6,68) (6). A kontinenseket átfogó vizsgálatok rámutattak arra is, hogy a tünetmentesnek tartott deformitások sem veszélytelenek. A halálozási ráta kisebb mértékű fokozódása (1,5–2,5-szörös) ezekben az esetekben kimutatható (1. táblázat). Másrészt a férfiak esendősége valamivel magasabb, mint a nőké. Harmadsorban a deformitások száma további kockázatemelő tényező mindkét nemből (7).

**1. táblázat:** Osteoporoticus törést követő korspecifikus halálozás nemenkénti összehasonlítása (Odds ratio) (7)

Törés típusa	Férfi	Nő
Csigolyatörés	2,38	1,66
Csípőtáji törés	3,17	2,18
Végtagsont	2,22	1,92

Ötéves követéses vizsgálat, az ausztráliai Dubbo városában 1989–1994 között, a 60 évnél idősebb férfiak és nők körében

Egy törés jelentőségét az is megadja, hogy milyen mértékben valószínűsíti a következő törés esélyét (2. táblázat). Vertebrealis törést követően majdnem 5-ször nagyobb az esély egy következő csigolya összeroppanásra, és több mint duplájára emelkedik a jövőbeli csípőtörés kockázata (28). A deformitások számával és súlyosságával hatványozottan emelkedik a további törés lehetősége. A csigolyatörés utáni első év különösen veszélyes időszak, mivel akár 20-szorosára is növekedhet egy újabb törés rizikója (30).

A fentiek mellett a csigolyadeformitás életminőségre kifejtett negatív kihatása is megállapítást nyert. Megjelenése hosszabb-rövidebb ideig tartó háti fájdalmat, a mozgásfunkció károsodását, a mindennapi életvitel korlátozottságát idézi elő. A defor-

**2. táblázat:** A csigolyatörés után bekövetkező újabb törés relatív kockázata postmenopausás osteoporosisban (Lindsay szerint összevetett irodalmi adatok alapján, 30)

Újabb törés helye	Relatív rizikó (95% konfidenciaintervallum)
Csigolyatörés	4,4 (3,6–5,4)
Combnyaktörés	2,3 (2,0–2,8)
Csuklótörés	1,4 (1,2–1,7)
Összes törés (kivéve csigolya)	1,8 (1,7–1,9)

mitás súlyossága és a funkcióvesztés között lineáris összefüggés áll fenn, minél súlyosabb fokú a deformitás, annál nagyobb mértékű a funkcióvesztés. Férfiaknál ez a negatív előjelű kapcsolat szorosabb, mint nőknél (40) (3. táblázat).

## A csigolyadeformitás fogalma

A nemzetközi és hazai szakirodalom két kifejezést használ az osteoporoticus eredetű csigolyafolyamat megnevezésére: a csigolyatörést és a csigolyadeformitást. Annak ellenére, hogy a két szó szinonim fogalomká vált az oszteológiában, nem azonos patológiai folyamatot fednek. Ráadásul a csigolyatörés traumatológiai és oszteológiai értelmezése is eltér egymástól. Traumatológiai értelemben a csigolyatörés baleset következtében kialakuló, törésvonallal járó csigolyaösszeroppanás. Oszteológiai vonatkozásban a vertebrealis törés alatt azt az akut állapotot értjük, amikor a csigolya ásványianyag-tartalma már olyan mértékben csökken, hogy kisebb vagy nagyobb erő hatására beroppan. Valójában itt egy törésvonal nélküli kompresszióval találkozunk. Ugyanakkor a csigolyadeformitás esetében a csigolya normális alakja változik meg: ez az alakváltozás számos ok következtében létrejöhet, amelyek közül vitathatatlanul a leggyakoribb az osteoporosis (27).

## Klinikai tünetei, formái

Klinikailag a csigolyadeformitás  $1/3$ -a, illetve  $1/4$ -e úgynevezett aszimptomatikus deformitás (10, 40). Korábban valóban úgy vélték, hogy a tünetmentes deformitás semminemű panaszt sem okoz a betegeknek, ezért is nevezték el a deformitásnak ezt a típusát aszimptomatikusnak. Nevitt és mtsai vizsgálata alapján tudjuk, hogy az aszimptomatikus deformitást kísérheti háti fájdalom (56%), 7 napnál rövidebb (80%) vagy hosszabb (29%) mozgáskorlátozottság (34) (4. táblázat). Ezek a tünetek azonban specifikusak, nem segítenek a diagnózis feltárásában. Ugyanakkor a patológiai folyamat már megindul. Az alacsony tömegű – trabecularis – csont csak kis erőhatásnak tud ellenállni. Bizonyos pontig elasztikusan, e fölött plasztikusan viselkedik. Irreverzibilisen deformálódik, lelapul, végül eltörik. Ebből adódóan helyesebb lenne az első fázisra az aszimptomatikus jelző helyett a morfometriai deformitás kifejezés használata. A csigolya-összeroppanás a gerinc valamely szakaszára lokalizált heves fájdalmat okoz, jelentős mértékű funkcióvesztéssel kísérve. A deformitások számával és súlyosságával pedig egyre gyakoribbá válik



3. táblázat: A csigolyatörés életminőségre kifejtett hatása (40)

	Odds ratio		
	1 deformitás	2 deformitás	3 deformitás
Háti fájdalom jelentkezése	2,8	7,8	21,7
Napi aktivitás csökkenése	2,1	4,2	8,6
Gyaloglás korlátozottsága sík talajon	2,0	4,1	8,2
Lépcsőjárás nehezítettsége felfelé (10 lépcső)	2,5	6,0	14,7
Bevásárlás akadályozottsága	2,1	4,3	9,0
Napi rutin tevékenység romlása	3,6	12,6	44,7

4. táblázat: Aszimptomatikus és szimptomatikus csigolyadeformitás következményei (34)

	Fájdalom vagy fokozódó fájdalom	Fizikai aktivitás csökkenése legalább 7 napig	7 napnál hosszabb ideig tartó mozgáskorlátozottság
Aszimptomatikus	56%	80%	29%
Szimptomatikus	72%	93%	55%

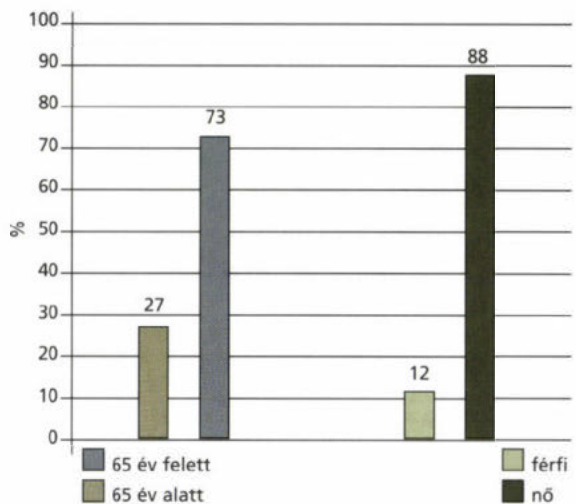
a testmagasság csökkenése és az osteoporosisra jellemző gerincdeformálódás kialakulása (25). Férfiaknál a súlyos deformitás által okozott mozgáskorlátozottság kifejezettebb, mint nőknél (42).

A klinikai tüneteket okozó deformitások diagnosztizálása gyakran késik vagy elmarad. A betegek 25%-ánál több mint 1 hónap telik el a tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása között (10). Klinikai diagnózis a radiológiai módon igazolt csigolyafraktúrák 33%-ában születik meg, a betegek 8%-a kerül kórházba (40). A hazai helyzetképet a GYÓGYINFOK adatai tükrözik. 2000-ben 4575 beteg kiíró diagnózisa volt kórházainkban az osteoporotikus csigolyadeformitás. A szimptomatikus deformitással rendelkező betegek 73%-a a 65 év feletti korosztályhoz tartozott, és 88 %-a volt nő (2. ábra). A fenti adatokból kiindulva évente kb. 51 000 deformitás kialakulását feltételezhetjük. A valós értékek meghatározását a klinikai okok mellett a technikai nehézségek is gátolják.

### A csigolyadeformitás igazolásának lehetséges útjai

#### Klasszikus radiológiai vizsgálat

Az osteoporosis csonttörései között – elsősorban a magyar Polgár munkásságának köszönhetően tudjuk, hogy – a csigolyaalak radiológiai változása kitüntetett helyet foglal el. Mivel a generalizált osteoporosis leginkább a szivacsos állományú csontokban jelentkezik, a betegség már korán okoz radiológiai elváltozást a gerincoszlopon. A mésztartalom csökkenésének legkorábbi jelei: a csigolya képeinek áttűnővé válása (alulexponált radiológiai felvétellel emlékeztető kép), a vízszintes irányú csontgerendák elvékonyodása, a zárólemezek éles kontúrúvá válása. A folyamat előrehaladásával a csigolyák alakja megváltozik, deformálódik. Terhelés hatására a csigolyák elülső, középső magassága vagy egésze összenyomódik, lelapul. Ezáltal létrejön a három jellegzetes csigolyaalak: az ék alakú, a biconkáv alakú (halcsigolya) vagy az összenyomódásos (crush) deformitás (3. ábra).



2. ábra: 2000-ben Magyarországon csigolyadeformitás miatt kórházban kezelt betegek száma életkor és nem szerint (GYÓGYINFOK adatai alapján) (n = 4575)

A csigolyaalak változásának megítélésére a hagyományos röntgenfelvétel kevésbé pontos eljárás, a diagnosztikai tényezők és szubjektív elemek egyaránt befolyásolják. A röntgenfelvételen nyert kép minőségét a sugárnyaláb összetevői, a csigolya-film távolság, a film-fókusz távolság, a centrálás helye módosíthatja. A radiológiai technikából adódó hibaforrás csökkentése és a vizsgálatok reprodukálhatósága érdekében a röntgenfelvétel készítésének szinte minden lépését standardizálni szükséges. A hazai gyakorlat elmarad a nemzetközi kívánalmak mögött. A radiológiai felvételek nem egységes technikával készülnek, a legalsó háti csigolya gyakran nem kerül leképezésre, pedig ez az osteoporotikus csigolyadeformitás egyik gyakori helye (36). Másrészt a megtekintésen alapuló diagnosztikai tényezők döntően befolyásolják, ebből adódóan magas a tévesen negatív esetek száma. Egyes vizsgálatok szerint az esetek majdnem negyede (22%) nem kerül felismerésre ily módon (18).





**3. ábra:** Osteoporoticus bikonkáv deformitás a lumbalis I-es csigolya testén

A csigolyatest zárólemezőnek behajlása, beroppanása következtében a csigolyatest középső magassága csökken (bikonkáv vagy halcsigolya radiológiai képe) (HUNIKO KDK által készített felvétel)

A specificitás növelése érdekében *Genant* szemikvantitatív módszert dolgozott ki. Lényege, hogy a normális csigolyaalakhoz viszonyítja az adott csigolya formáját. A vizuálisan megítélt alakváltozást fokozatokra osztja. Az enyhe, közepes és súlyos besorolás alapja: a három csigolyatípus szerinti eltérés megfelel az adott magassági mutató százalékos eltérésének (19).

#### Röntgenmorfometria

A radiológiai felvétel lehetőséget ad a csigolyaalak kvantitatív mérésére, a röntgenmorfometriára. A csigolyadeformitás morfometriai megközelítése a csigolyamagasság mérésén, az egyes magasságok egymáshoz való arányának meghatározásán és a mért eredmény hasonlításán alapul. A direkt mérések alkalmazása *Barnett és Nordin* nevéhez fűződik, hazánkban pedig *Forgács, Kollin és Gyarmati* munkásságát kell kiemelnünk. Napjainkban számítógépes módszer áll rendelkezésre a méréshez (44). A nemzetközi trendek alapján minden csigolya elülső, középső és hátsó részén 2–2 pontot jelölnek ki, amelyek közti távolság adja meg az elülső (Ha), középső (Hm) és hátsó (Hp) csigolyamagasságot. Ezt követően vagy magassági indexet (height ratio:  $Ha/Hp$ ,  $Hm/Hp$ ,  $Hp/Hp^{szomszédos}$ ) vagy csigolyadeformitási indexet (spine deformity index = SDI,  $Ha-Hp/Hp*100$ ,  $Hm-Hp/Hp*100$ ,  $Hp-Hp^{szomszédos}/Hp^{szomszédos}*100$ ) számolnak. A kóros csigolyaalak megítélése nem egységes metodika alapján történik. Az egyes módszerek a referencia értékek különbözőségében és/vagy a normálistól való eltérés nagysága tekintetében térnek el egymástól (13, 31, 32). A kvantitatív értékelés legnagyobb hátránya, hogy nem tesz különbséget a különböző eredetű csigolyadeformitások között

(5). A metodikákat összehasonlító vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy módszerek kombinálásával (szemikvantitatív + kvantitatív vagy a különböző kvantitatív technikák együttes alkalmazásával) a pontosság és a szenzitivitás fokozható.

A nemzetközi gyakorlatban a csigolyadeformitások meghatározására a *Genant*-féle szemikvantitatív (19), az epidemiológiai kutatásokban pedig – az előbbi mellett – az *Eastell–Melton* (13) valamint *McCloskey–Kanis* (31) nevével fémjegyzett metodikák az elfogadottak. A hazai osteoporosis ambulanciákon a klasszikus radiológiai felvételek sem készülnek el minden esetben, a vertebralis morfometria bevezetése jelenleg nehezen képzelhető el költségigénye miatt.

#### Röntgensugár-abszorpciometriás morfometria (morfometric X-ray absorptiometry = MXA)

A lumbalis csonttömeg kettős foton abszorpciometriás módszerrel történő mérésekor leképződnek a csigolyák, így ez az eljárás lehetőséget kínál a csonttömeg és a csigolyadeformitás egyidejű meghatározására (8). Az alacsony sugárdózis, a geometriai és a technikai tényezők torzító hatásának kisebb szerepe, a gyorsaság is további előnyt jelent. Széles körű alkalmazásának korlátját a kiforratlan technológia képezi. Egyrészt új referenciaértékek kidolgozására van szükség, mivel a röntgen és az MXA során mért csigolyamagasság között akár 10 mm-es különbség is lehet. Másrészt, az MXA érzékenysége és pontossága a thoracalis 10-es csigolyától proximálisan elmarad a röntgenmorfometria mögött (39).

#### Oszteoradiometria

A számítógépes elemzés lehetőséget nyújt egyéb metodikákra is. A radiológiai film digitalizálása után speciális számítógépes program segítségével lehet kalkulálni a csigolyák magasságát. Az osteoporoticus csigolyadeformitás igazolására a módszer validálása megtörtént (50). Az így készült kép minősége összehasonlíthatatlanul jobb, mint a hagyományos röntgenmódszerekkel készültké. Hátránya, hogy az eredményt a szubjektív tényezők, valamint az anatómiai struktúrák torzító hatása ugyanúgy befolyásolja, mint a szemikvantitatív módszer esetében. Egyelőre klinikai gyógyszervizsgálatok során alkalmazzák.

#### Nem osteoporoticus eredetű csigolyadeformitás

Az elmúlt években a nemzetközi és hazai szakirodalomban az osteoporosisból eredő csigolyadeformitásról egyre többet hallhattunk, azonban kevés szó esik a nem csonttrikulásból eredő deformitásokról. Minden olyan tényező, ami befolyással van a csontforgalomra (csonttömeg-csökkenés, csont mikroarchitektúrájának változása, csontminőség megváltozása) csökkenti a csontok szilárdságát, a mechanikai erővel szembeni ellenálló képességét. A folyamat eredménye a csigolya alakváltozása/törése lesz. A következőkben azokat a kórképet tekintjük át, amelyek különböző okokból teszik törékennyé a csigolyákat.



5. táblázat: Csigolyadeformitást okozó betegségek csoportosítása és az egyes kórképekben látott jellemző csigolyaalak

Csigolyadeformitást okozó betegségek	Karakterisztikus alakváltozás
Fejlődési rendellenesség	Ék-, fél-, blokk-, pillangócsigolya stb.
Osteochondrosisek	
Osteochondrosis vertebrae juvenilis (Scheuermann-kór)	Ék
Vertebra plana (Calve-szindróma)	Előrefelé elvékonyodott
Csontok rendszerbetegségei	
Achondroplasia	Alacsonyabb, hátsó részen konkáv
Mucopolysaccharidosis	lapos, ék, bikonkáv, bikonvex és palack alakú
Spondyloepiphysealis dysplasia	keskenyebb, palackforma
Cornelia de Lange-szindróma	hordó
Osteogenesis imperfecta	ék, lapos, beroppanat zárólemez
Geroderma osteoplastica hereditaria	üvegszerű, bikonkáv
Tartási rendellenesség	
scoliosis	ék
kyphoscoliosis	ék
Traumás eltérés	
csigolyatörés	Szivacszerű beroppanás, törésvonal
Kümmel-féle betegség	csigolyakompresszió
Gyulladásos gerincbetegségek	Hordó-, kockacsigolya, szalagmeszesedés
Tárolási betegségek	Egyenletesen lapos
Calcipenias osteopathia	
osteoporosis	ék-, halcsigolya, crush-deformitás
osteomalacia	ék-, halcsigolya
hyperparathyreosis	lapos, halcsigolya
Paget-kór	lapos, halcsigolya, elefántcsont
Hematológiai betegségek	
lymphogranulomatosis	osteolyticus góc
thalassaemia	bikonkáv
mastocytosis	ék-, halcsigolya, crush
myeloma multiplex	osteolyticus góc, kompresszió
Degeneratív betegségek	Ék, bikonkáv

A csigolyadeformitáshoz vezető betegségek összefoglalása az 5. táblázatban található meg.

A fejlődési rendellenességek változatos csigolyaalakot eredményezhetnek (ékcsigolya, félcsigolya, blokkcsigolya, pillangócsigolya stb.). Az eltérés lehet izolált vagy generalizált, okozhat másodlagos bordaelterést (csőkevényes, ablakos, járulékos borda) vagy kyphoscoliosist (2). Felismerésében a családi halmozódás van segítségünkre.

A juvenilis osteochondrosisek közé sorolt Scheuermann-kór okozza a legtöbb diagnosztikai buktatót, mert nehéz differenciálni az általa előidézett ék alakú csigolyadeformitást az osteoporotikus ékcsigolyától (4. ábra). Ennek egyik oka: amennyiben a csigolyák növekedésének befejeződése előtt alakul ki a betegség (kb. 17 éves kor), a háti gerincszakasz kyphosisa és a ventralisan ék alakú csigolya gyakori jelenség. Másodsor: mindkét deformitás leggyakoribb előfordulási helye a háti gerincszakasz, harmadsorban az osteoporosis önmaga is előidézhet a Scheuermann-kórra jellemzőnek tartott Schmorl herniát. Továbbá a Scheuermann-kór a leggyakoribb csigolyafejlődési zavar, a lakosság 25–30%-t is érintheti egyes vélemények szerint (4, 45). A vertebra plana (Calve-szindróma) nagyon ritka betegség, azonban a csigolya alakja rendkívül jellegzetes. A csigolyatest előrefelé megkeskenyedik, papírvékonyává válik (vertebra plana simplex), anélkül, hogy a csigolya közötti rés beszűkülne (49). Felismerésében a karakterisztikus radiológiai kép és az életkor segít (4–7 éves kor betegsége).



4. ábra: Scheuermann-betegség radiológiai képe Scheuermann-betegség (kyphosis dorsalis adolescentium) második stádiumában előrefelé ívelt ék alakban megkeskenyedett csigolyatestek láthatók (HUNIKO KDK által készített felvétel)

A csontok rendszerbetegségeiben a gerinc többé-kevésbé mindig érintett. A dominánsan öröklődő achondroplasia eseteiben a csigolyák sagittalis átmé-  
rője rövidebb marad és hátsó faluk a röntgenképen



konkáv alakot mutat (4). A *mucopolysaccharidosok* felismerésében a beteg életkora és a klinikai tünetek (törpenövés, oligophrenia, süketség, arcelváltozás) mellett a radiológiai vizsgálat nyújt alapvető segítséget a számunkra (2). A betegség különböző formáiban szinte minden alaki deformitás előfordulhat (perem defektus, irreguláris zárólemezt, lapos, ék, bikonkáv, bikonvex és palack alakú csigolyák). A *spondyloepiphysealis dysplasiában* (Morquio–Brailsford-féle betegség) a csigolyafejlődés szinte minden tényezője károsodást szenved, ezért a csigolyák egyenletesen keskenyebbek, a csigolyatest elülső sarkán a sajátos lépcsőképzés az ismert palackformát eredményezi, máskor a csigolyatest hátsó része ívelt, kimélyült, kagylószerű (29). Felfújtt, ovoid alakú csigolyát látunk a *Cornelia de Lange-szindrómában* („bohóc arc”, növekedésben való visszamaradottság, pszichomotoros retardáció, járulékos rendellenességek) is. Ezt a ritka betegséget azért említjük meg, mert elsőként magyar szerzők hívták fel a figyelmet a társuló csigolyaérintettségére (21). Az egyik leggyakoribb generalizált kötőszöveti betegség az osteogenesis imperfecta. Klasszikus tünetei: az osteoporosis, a kék sclera, a fogszerkezeti rendellenesség, az ízületi gyengeség, a halláskárosodás, és a deformáló törések sorozata, amely mellett ék alakban tört, lapos, gyakran beroppanó zárólemeztű csigolyákat találunk a radiológiai képen (46). Az előzőhöz hasonlóan a kollagénszintézis zavarai közé sorolt betegség a geroderma osteoplastica hereditaria. Üvegszerű, máskor bikonkávú csigolyatestek, alkati eltérés, valamint ízületi hiper mobilitás és a bőr nyújthatósága tartozik fő jellegzetességei közé (24).

A *gerinctartási rendellenességéhez* vezető Scheuermann-kórról már tettünk említést. A különböző okra visszavezethető *scoliosisokban* a csigolyák mind a konkáv, mind a konvex oldalon strukturálisan is deformálódnak, torziót szenvednek. A konkáv oldalon összenyomott ékcsigolya, a jellegzetes görbületek, radiológiai és klinikai jelek nem okoznak diagnosztikai problémát.

*Balesetből* adódó törések 0,5–1%-a *csigolyatörés*, amely lehet csigolyatest-, ív- vagy nyúlványtörés (4). A csigolyát ért erőbehatásra a csigolyatest szivacszerűen beroppanhat, komprimálódhat, egyúttal letörhetnek az ízületi nyúlványok (5. ábra). Egyidejű ív- és/vagy harántnyúlvány-törés ritkábban kíséri a folyamatot, ez a töréstípus inkább túlzott erő kifejtés, hirtelen feszítés hatására alakul ki. A csigolyatest törésvonalát oldalirányú, néhány esetben antero-posterior irányú radiológiai felvételen tudjuk felismerni. A traumás csigolyadefektus speciális formája a *Kümmel-féle megbetegedés*. Három jellegzetes stádiuma van: a traumát követő fájdalom – a tünetmentes periódus negatív radiológiai felvétellel – osteonecrosisból adódó csigolya-összeroppanás gibusképződéssel (3).

A *gyulladásos gerincbetegségek* is megváltoztatják a csigolyák alakját. A csigolyák egymásba roppanhatnak (spondylitis tuberculosa), hordó, kocka alakúakká válhatnak, kimaródnak, széli részeiken syndesmophyta, parasyndesmophyta alakulhat ki (spondylarthritis ankylopoetica, szeronegatív spond-



**5. ábra:** Traumás eredetű lumbalis II-es csigolyatörés. A trauma következtében az LII-es csigolyatest előrefelé ék alakban beroppan (HUNIKO KDK által készített felvétel)

arthritis). Szalagjai elmeszesedhetnek (hyperostosis vertebrae, ochronosis, hypoparathyreosis, fluorosis, acromegalia, D-vitamin-rezisztens hypophosphataemiás rachitis, hemochromatosis) (20).

A következő betegcsoportot a tárolási betegségek alkotják. Egyenletesen lapos csigolyaalakkal találkozunk az egy-egy csigolyát megbetegítő Hand–Schüller–Christian-betegségben (26), időszakos csontfájdalmat okozó eosinophyl granulomában (48), valamint a korai gyermekkor letalis, szinte valamennyi szervét érintő Letterer–Siwe-betegségben (20).

A *hematológiai betegségek* közül a *lymphogranulomatosis* a betegek felében, elsődlegesen a csigolyákban okoz osteolyticus csontgócot. A hemoglobinszintézis genetikus zavarán alapuló *thalassaemiás* betegekben a kiszélesedő, durva trabecularis szerkezetet mutató bordák és általános mérszegénység mellett, bikonkáv csigolyadeformitást is észleltek. A mastocytosis dominálónan osteoporosisnak megfelelő képet okoz az érintett csontokban, bár magyar szerzők számoltak a csigolyák osteoscleroticus érintettségének ritka formájáról is.

Az éles széllel elkülönülő, molyrágásszerűen felszívódó, kiradfrózott területre emlékeztető góc a csigolyatestben osteolysist jelent. *Myeloma multiplex* mellett elsősorban a sarcomák és a metastatikus csontdaganatok azok, amelyek az osteolysisek 90%-át okozzák (17).

Az osteoporosis mellett a *calcipeniás osteopathiák* csoportjába tartozó egyéb betegségek is érintik a csigolyákat (4. ábra). *Osteomalacia* esetén a csigolya deformálódhat néha ék-, az ágyéki szakaszon halcsigolya formájában, míg ez utóbbi alak hyperparathyreosisban is előfordul. *Paget-kórban* a jellegzetes képkeret- vagy elefántcsont-csigolya mellett kialakulhat lapos vagy halcsigolyára emlékeztető alul és felül benyomott csigolya (33).





**6. ábra:** A gerinc degeneratív elváltozása  
A csigolyatest elülső premén kialakuló osteophyták által deformált csigolyatestek (HUNIKO KDK által készített felvétel)

A degeneratív betegségben létrejövő alakváltozás megkülönböztetése az osteoporoticus csigolyaelváltozástól alkalmanként problémát okozhat (6. ábra). A spondylosis hyperostotica összefüggő szalagmészesedését dysplasiás elváltozások (lapos csigolyatest, egyenetlen zárólemez, Schmorl hernia) kísérhetik (16). A thoracalis VI-IX. csigolyák területén osteoarthritisben és osteoporosisban is csökkenhet a csigolyák antero-posterior magassága, azonban ennek dinamikája osteoporosisban sokkal kifejezettebb (37). A klinikus és radiológus szoros együttműködése, a radiológiai felvételek időbeli egybevetése korrektebb diagnózist eredményezhet.

Az epidemiológiai vizsgálatoknak köszönhetően felismertük, hogy a csigolyadeformitás a leggyakoribb osteoporoticus töréstípus, megjelenésével a beteg életkilátása csökken, életminősége romlik. A csontok olyan mértékben válnak törékennyé, hogy megsokszorozódik az esély egy újabb csigolya- vagy perifériás törésre. A csigolyadeformitás diagnosztizálásában a radiológiai vizsgálat van segítségünkre. A csigolyák magasságának csökkenése hagyományos értékeléssel pontatlanul ítélné meg. A számítástechnika lehetőséget nyújt a szubjektív tényezők kiküszöbölésére, azonban nem tesz különbséget a különböző okból létrejövő csigolyadeformitások között. Az osteoporosis mellett minden olyan betegség, ami a csonttömeget csökkenti, a csontminőséget rontja, a csontanyagcserét befolyásolja vagy a mikroarchitektúrát károsítja, csökkenti a csigolyák szilárdságát és ebből adódóan törékennyé is teszi azokat. A csigolyadeformitással járó állapotok ismerete differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, ennek hiánya vagy a nem kellően szenzitív metodikák alkalmazása téves diagnózishoz vezethet. Az osteoporosis diagnosztikájában az elmúlt években mennyiségi és minőségi javulás következett be, amelyet ha-

zánkban nem követett az osteoporosis következményeinek kimutatását szolgáló diagnosztika fejlődése. A problémakör megoldása az előttünk álló évek sürgető feladata.

**IRODALOM:** 1. Antal A., Endreffy H., Endreffy I. és mtsai: A mucopolysaccharidosis röntgentünetei. Magyar Radiol., 1987, 61, 115-121. – 2. Antal E., Sudik E., Dér S. és mtsai: Adat a gerincfejlődési rendellenességek aetiológiájához. Magyar Radiol., 1974, 26, 354-357. – 3. Bálint G., Földes K., Szebenyi B. és mtsai: Gyakorlati reumatológia. Szerk.: Bálint G., Springer Hungarica, Budapest., 1992, 172. old. – 4. Bender Gy.: Gerincbetegségekről. Golden Book Kiadó, Budapest., 1999, 32-57. old. – 5. Black, D. M., Palermo, L., Nevitt, M. C. és mtsai: Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the study of osteoporotic fractures. J. Bone Miner. Res., 1995, 10, 890-90. – 6. Cauley, J. A., Thompson, D. E., Ensrud, K. C. és mtsai: Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporosis Int., 2000, 11, 556-561. – 7. Center, J. R., Nguyen, T. V., Schneider, D. és mtsai: Mortality after all major types of osteoporotic fractures in men and women: an observational study. Lancet, 1999, 353, 878-882. – 8. Chappard, C., Kolta, S., Fechtenbaum, J. és mtsai: Clinical evaluation of spine morphometric X-ray absorptiometry. Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 496-501. – 9. Chesnut, C. H. 3rd, Rose, C. J.: The Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. J. Bone Miner. Res., 2001, 16, 2163-2172. – 10. Cooper, C., Atkinson, E. J., Kotowicz, M. és mtsai: Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J. Bone Miner. Res., 1992, 7, 221-227. – 11. Cooper, C., Johnell, O., Lips, P. és mtsai: The global burden of vertebral fracture. J. Bone Miner. Res., 2002, 17 (Suppl 1), S202. – 12. Cummings, S. R., Karpf, D. B., Harris, F. és mtsai: Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am. J. Med., 2002, 112, 281-289. – 13. Eastell, R., Cedel, C. L., Wahner, H. W. és mtsai: Classification of vertebral fractures. J. Bone Miner. Res., 1991, 6, 207-215. – 14. EPOS study group: Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J. Bone Miner. Res., 2002, 17, 716-724. – 15. EPOS study group: The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. J. Bone Miner. Res., 2002, 17, 2214-2221. – 16. Forgács S.: A spondylosis hyperostotica (Forestier-betegség) röntgenképe. Reumatologia-Balneologia-Allergologia, 1977, 18, 80-86. – 17. Forrai J.: Haematológiai betegségek csontrendszeri manifesztációi. Orv. Hetil., 1982, 123, 2023-2029. – 18. Gehlbach, S. H., Bigelow, C., Heimisdottir, M. és mtsai: Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. Osteoporosis Int., 2000, 11, 577-582. – 19. Genant, H. K., Wu, C. Y., Kujik, C. V. és mtsai: Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. J. Bone Miner. Res., 1993, 8, 113-1148. – 20. Gömör B., Walkó R.: A spondylarthritis ankylopoetica és egyéb szeronegatív és reaktív arthritisek. In: Izületi betegségek röntgendiagnosztikája. Szerk.: Horváth F., Forgács S. Medicina, Budapest., 1984, 117-145. old. – 21. Görgényi Á., Ferenczy I.: Cornelia de Lange-szindrómában észlelhető csontelváltozások. Magyar Radiol., 1970, 22, 291-295. – 22. Grados, F., Roux, C., de Vernejoul, M. C. és mtsai: Comparison of four morphometric definitions and semi-quantitative consensus reading for assessing prevalent vertebral deformity. Osteoporosis Int., 2001, 12, 716-722. – 23. Greenfield, D. M., Hannon, R. A., Eastell, R.: The association between bone turnover and fracture risk (Sheffield Osteoporosis Study). In Bone markers. Szerk.: Eastell R. Martin Dunitz Ltd, London., 2001, 225-236. old. – 24. Hunter, A. G.: Is geroderma osteodysplastica underdiagnosed? J. Med. Genet., 1988, 25, 854-857. – 25. Ismail, A. A., Cooper, C., Felsenberg, D. és mtsai: Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. Osteoporosis Int., 1999, 9, 206-213. – 26. Kaposi P.: Kiterjedt Hand-Schüller-Christian betegség (Histiocytosis X). Magyar Radiol., 1985, 59, 150-155. – 27. Kleerekoper, N., Nelson, D. A.: Vertebral fracture or vertebral deformity? Calcif. Tissue. Int., 1992, 50, 5-6. – 28. Klotzbuecher, C. M., Ross, D. P., Landsman, P. B. és mtsai: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J. Bone Miner. Res., 2000, 15, 721-739. – 29. Köllő L., Lénárt Gy.: Csigolyaformák spondyloepiphysealis dysplasiában. Magyar Radiol., 1986, 60,



378-383. – 30. Lindsay, R., Silverman, S. L., Cooper, C. és mtsai: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA, 2001, 285, 320-323. – 31. McCloskey, E. V., Spector, T. D., Eyres, K. S. és mtsai: The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. Osteoporosis Int., 1993, 3, 138-147. – 32. Melton, L. J. III, Kan, S. H., Frye, M. A. és mtsai: Epidemiology of vertebral fractures in women. Am. J. Epidemiol., 1989, 129, 1000-1011. – 33. Mítuszova M., Donáth J., Szilágyi M.: A Paget kór szövődeményeként fellépő csonttörések. Magyar Reumatol., 1994, 35, 21-29. – 34. Nevitt, M. C., Ettinger, B., Black, D.M. és mtsai: The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann. Intern. Med., 1998, 128, 793-800. – 35. O'Neill, T. W., Silman, A. J., Diaz, M. N. és mtsai: Influence of hormonal and reproductive factors on risk of vertebral deformity in European women. Osteoporosis Int., 1997, 7, 72-78. – 36. O'Neill, T. W., Felsenberg, D., Varlow, J. és mtsai: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J. Bone Miner. Res., 1996, 11, 1010-1018. – 37. Osman, A. A. H., Bassiouni, H., Koutri, R. és mtsai: Aging of the thoracic spine: distinction between wedging in osteoarthritis and fracture in osteoporosis - a cross sectional and longitudinal study. Bone, 1994, 15, 437-442. – 38. Poór Gy., Kiss Cs., Szilágyi M. és mtsai: A csigolyadeformitás prevalenciája hazánkban: az Európai Vertebral Osteoporosis Study. Orv. Hetil., 1997, 138, 2647-2652. – 39. Rea, J. A., Chen, M. B., Li, J. és mtsai: Vertebral morphometry: a comparison of long-term precision of morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography in normal and osteoporotic subjects. Osteoporosis Int., 2001, 12, 158-166. – 40. Ross, P. D.: Clinical consequences

of vertebral fractures. Am. J. Med., 1997, 103 (2A), 30S-42S. – 41. Roy, D. K., O'Neill, T. W., Finn, J. D. és mtsai: Determinant of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporosis Int., 2003, 14, 19-26. – 42. Scane, A. C., Francis, R. M., Sutcliffe, A. M. és mtsai: Case-control study of pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. Osteoporosis Int., 1999, 9, 91-97. – 43. Smith-Bindman, R., Cumming, S. R., Steiger, P. és mtsai: A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. J. Bone Miner. Res., 1991, 6, 25-34. – 44. Smith-Bindman, R., Steiger, P., Cumming, S. R. és mtsai: The index of radiographic area (IRA): a new approach to estimating the severity of vertebral deformity. Bone Miner., 1991, 15, 137-49. – 45. Somhegyi A., Molnár É., Szilágyi M. és mtsai: A Scheuermann betegség természetes lefolyása II. A tünetek összefüggései. Magyar Reumatol., 1992, 33, 27-30. – 46. Újházy A., Csabay L., Papp Cs. és mtsai: Osteogenesis imperfecta. LAM, 1997, 7, 612-618. – 47. van der Klift, M., deLeat, C. E. D. H., McCloskey, E.V. és mtsai: The incidence of vertebral fractures in men and women: The Rotterdam study. J. Bone Miner. Res., 2002, 17, 1051-1056. – 48. Vezendi S.: Eosinofil granulomatosis a csontokban. Magyar Radiol., 1979, 31, 27-31. – 49. Vízkelety T., Horváth F.: Az osteochondrososok (aszéptikus nekrozisos) ízületi megjelenése. Szerk.: Horváth F., Forgács S. Medicina, Budapest., 1984, 170-172. old. – 50. Wu, C., van Kuijk, C., Li, J. és mtsai: Comparison of digitized images with original radiography for semiquantitative assessment of osteoporotic fractures. Osteoporosis Int., 2000, 11, 25-30.

(Tóth Edit dr., Kistarcsa, Semmelweis tér I. 2143  
e-mail: drtoth\_edit@hotmail.com)

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Roche (Magyarország) Kft. pályázatot hirdet 40 év alatti, hepatológia iránt érdeklődő orvosok, PhD-hallgatók és orvosok számára az alábbi témakörben:

### A krónikus C-vírushepatitis diagnosztikájában és kezelésében szerzett tapasztalatok

**Pályázati lehetőségek:** Legjobb, már közlésre elfogadott, de 2003. májusáig meg nem jelent eredeti közlemény nemzetközi vagy hazai szakmai folyóiratban a fenti témában

**Díj:** bruttó 500 000 Ft

**Beadás határideje:** 2004. április 30., péntek

**Eredményhirdetés:** a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 46. Nagygyűlésén, Balatonaligán

A téma legszínvonalasabb esetbemutatása a Fialat Hepatológusok Fórumán, a bükkfürdői Hepatológia 2004 Konferencia keretében a Danubius Thermal & Sport Hotelben, 2004. február 14-én

**Díjak:** I. helyezés bruttó 300 000 Ft

II. helyezés bruttó 200 000 Ft

III. helyezés bruttó 100 000 Ft

**Beadás határideje:** 2004. január 16., péntek

**Eredményhirdetés:** 2004. február 14-én a Fialat Hepatológusok Fórumán a bükkfürdői Danubius Thermal & Sport Hotelben

A bükkfürdői Hepatológia 2004 Konferencia legértékesebb szakmai előadása a C-vírushepatitis korszerű terápiajáról  
**Díj:** meghívás az EASL 2004. évi kongresszusára (április 14-19., Berlin)

**Beadás határideje:** 2004. január 16., péntek

**Eredményhirdetés:** 2004. február 14-én a Fialat Hepatológusok Fórumán a bükkfürdői Danubius Thermal & Sport Hotelben

A pályázatokat – a teljes közleményt ill. előadás esetén annak írásos összefoglalóját – kérjük eljuttatni Prof. Dr. Fehér János részére

postán: Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.

faxon: (06-1) 317-4548, e-mailen: feher@bel2.sote.hu

A pályamunkákat minden kategóriában szakmai zsűri értékeli.

További információ: Dr. Lugosi Éva medical manager, Roche (Magyarország) Kft.

tel: (06-1) 424-8400, ill. (06-30) 231-4855, e-mail: eva.lugosi@roche.com



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

## Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

A kötet tanulmányai a pszichiátriai betegséget a család rendszere szempontjából közelítik meg. A huszadik század ötvenes éveitől tért hódító rendszereszmélet és családterápia a pszichiátriai betegségek gyógyításában. A család történeti – kulturális antropológiai megközelítése a kiindulópont annak megértésében, ahogy a családban a pszichiátriai betegségeket, a pszichotikus családtagokhoz való viszonyt, a betegekkel kapcsolatos előítéleteket, így módon a körlefelvály alakulását, a reintegráció lehetőségeit is meghatározza a család és az azt körülvélv társadalmi-kulturális környezet. Az „agy évtizedeiben” született biológiai, pszichiátriai, genetikai kutatások eredményei mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a környezeti-kapcsolati aspektusok, a család védő, támogató, érzelmi atmoszférája is jelentős a pszichiátriai zavarok megjelenésében és kimenetelében. A családterápia különböző irányzatai továbbra is fontos lehetőségeket látnak a család strukturális, kapcsolati és emocionális rendszerének terápiai megközelítésében. A pszichózis, különösen a skizofrénia családszintű megközelítését, a „családi tudattalan”, a kölcsönös projekciók, a reálístól való elszakadás megértését és kezelését az analitikus-tárgykapcsolati családterápia teszi lehetővé. A triangulált gyermekek a családterápia „örökzöld” témái. A szülőpár kapcsolati zavarának tünethordozói a viselkedészavart és különböző pszichiátriai tüneteket mutató gyerekek. Korunk pszichiátriájának gender-érzékenysége jegyében nagy hangsúlyt kapnak a nők pszichés betegségei. A hormonális ciklusokkal, a gyermekszüléssel, ill. a női szerepekkel összefüggésben számos speciális pszichiátriai zavar és terápiai szempont kerül a figyelem fókuszába. Számos, a biológiai és pszichológiai szinten túlmutatató szempontot vet fel a fragmentált „postmodern családi formációk” továbbra is a személyiség és az identitás alakulásának legfontosabb bázisai. A transzgenerációs megközelítés e felismerést és a családi történetek terápiai hatását alkalmazza. A téma kulturális horizontját irodalmi példák és filmművészeti alkotások elemzése tágitja.



Formátum: 133 x 215 mm Terjedelem: 276 oldal Bolti ár: 1820 Ft



## A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magartartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai alapjait, a kóros lelki működések diagnosztikájának és terápiajának módszereit, lelki megelőzésének és gondozásának a lehetőségeit, a pszichiátriai munka jogi és etikai vonatkozásait és e gyógyító tevékenységnek az orvoslás egyéb területeihez fűződő kapcsolatrendszerét.

Formátum: 128 x 200 mm Terjedelem: 792 oldal Bolti ár: 5400 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



## A gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek extraintestinalis tünetei Veszprém megyében 25 éves betegkövetés adatai alapján

Lakatos László dr.<sup>1</sup>, Pandur Tünde dr.<sup>1</sup>, Dávid Gyula dr.<sup>1</sup>, Balogh Zsuzsanna dr.<sup>2</sup>,  
Küronya Pál dr.<sup>3</sup>, Tollas Árpád dr.<sup>4</sup> és Lakatos Péter László dr.<sup>5</sup>

Csolnoky F. Megyei Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Veszprém (osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)<sup>1</sup>  
Gróf Eszterházy Kórház, Sebészeti Osztály, Pápa (osztályvezető főorvos: Havrila Gyula dr.)<sup>2</sup>  
Magyar Imre Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Ajka (osztályvezető főorvos: Küronya Pál dr.)<sup>3</sup>  
Városi kórház, Belgyógyászati Osztály, Várpalota (szakmavezető főorvos: Tollas Árpád dr.)<sup>4</sup>  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Farsang Csaba dr.)<sup>5</sup>

**Bevezetés:** A gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek szisztémás kórképek, számos extraintestinalis manifesztációval (EIM). A szerzők tanulmányukban a társuló bélen kívüli tünetek prevalenciáját és sajátosságait vizsgálták Veszprém megyében, 25 éves rendszeres betegkövetés adatai és elemzése alapján. **Módszerek:** 873 IBD beteg adatait dolgozták fel. Colitis ulcerosa (UC): 619, férfi: 317, nő: 302, a betegség átlagos kezdeti életkora: 38,3 év, átlagos betegkövetési idő: 11,2 év. Crohn-betegség (CD): 254, (férfi: 125, nő: 129, életkor a betegség kezdetekor: 32,5 év, átlagos követési idő: 9,2 év. Az intestinalis és extraintestinalis tüneteket, rutin laboratóriumi paramétereket gondosan monitorozták. EIM-re utaló tünetek esetén célzott vizsgálatok történtek. **Eredmények:** Összességében az IBD betegek 21,3%-ának volt extraintestinalis tünete (UC: 15,0%, CD: 36,6%). Az életkor a betegség kezdetén nem befolyásolta az EIM-k gyakoriságát. Az EIM-k prevalenciája magasabb volt nőkben és CD-ben, ugyanakkor a szemészeti szövődmények és a primer sclerotizáló cholangitis gyakoribb volt UC-ben. Kiterjedt colitis ulcerosában általában magasabb volt az EIM-k prevalenciája. CD colonlokalizációs eseteiben gyakoribbak voltak a az axiális és az 1-es típusú perifériás arthritisek, mint ileum érintettség esetén. A családi IBD előfordulás UC-ben az ízületi (OR: 3,63) szövődmények tekintetében háromszoros kockázati tényezőnek tűnt. Ízületi szövődmény gyakoribb volt CD-ben (22,4%), mint UC-ben (10,2%,  $p < 0,01$ ). PSC-t UC-ben 1,6%-ban, CD-ben 0,8%-ban diagnosztizáltak. Epekövesség UC-ben 5,3%-ban, CD-ben 8,3%-ban szerepelt. A bőrgyógyászati szövődmények prevalenciája UC-ben 3,8%, CD-ben 10,2% volt, a szemészeti aránya 3% körül volt mindkét betegségben. Az előbbiekből a leggyakoribb társbetegségek az erythema nodosum, a pyoderma gangrenosum, az utóbbiak közül az uveitis anterior és a conjunctivitis voltak. A ritkább társbetegségek közül kiemeljük a glomerulonephritist, autoimmun haemolyticus anaemiást és a coeliakiát. **Következtetések:** Az IBD extraintestinalis manifesztációinak prevalenciája Veszprém megyében a nyugati országok értékeihez hasonló. A nagyszámú és sokszor komoly problémát jelentő szisztémás tünet a sokirányú gondozás fontosságára hívja fel a figyelmet.

**Kulcsszavak:** IBD, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, extraintestinalis manifesztációk

**Extraintestinal manifestation of IBD in Veszprém county: results of a 25-year follow-up study.** *Introduction:* IBD is a systemic disease associated with a number of extraintestinal manifestations (EIM). The author's aim was to determine the prevalence and features of EIM in a large IBD population in Veszprém county in a 25-year follow-up study. *Patients and methods:* 873 IBD patients were enrolled in the study (UC: 619, m/f: 317/302, age at presentation: 38.3 yrs, disease duration: 11.2 yrs; CD: 254, m/f: 125/129, age at presentation: 32.5 yrs, disease duration: 9.2 yrs). Intestinal, extraintestinal symptoms and laboratory tests were monitored regularly. Any alteration suggesting an EIM was investigated by specialist. *Results:* A total of 21.3% of patients with IBD had EIM (UC: 15.0%, CD: 36.6%). Age at presentation did not affect the likelihood of EIM. Prevalence of EIM was higher in women and in CD, ocular complications and PSC were more frequent in UC. In UC there was an increased tendency of EIM in patients having a more extensive disease. In CD patients colonic location increased the frequency of axial and type-1 peripheral arthritis. In UC positive family history increased the risk of joint (OR: 3.63) complications. Joint complications were more frequent in CD (22.4%) than in UC (10.2%,  $p < 0.01$ ). PSC was present in 1.6% in UC and 0.8% in CD. Dermatological complications were present in 3.8% in UC and 10.2% in CD, the rate of ocular complications was around 3% in both diseases. Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum and uveitis were the most frequent manifestations among them. Rare complications were glomerulonephritis, autoimmune haemolytic anaemia and celiac disease. *Conclusion:* The prevalence of EIM in Hungarian IBD patients was in concordance with data from Western countries. The high number of EIM supports a role for complex follow-up in these patients.

**Key words:** IBD, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations



A gyulladásoos bélbetegségek (IBD), azaz a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD) nem pontosan tisztázott etiopatogenezisű, idült lefolyású kórképek. A klinikai kép előterében általában a béltünetek állnak, de a lefolyás során számos intestinalis és extraintestinalis szövödmény fellépésével is számolni kell. A tünetek általában a béltünetek kezdete után jelentkeznek, de meg is előzhetik azokat, nemritkán az extraintestinalis tünetek súlyosabb problémát jelentenek, mint az alapbetegség.

Az IBD patogenezisére vonatkozó jelenlegi elképzelésünk szerint genetikusan fogékony egyéneknél a mucosalis barrier funkciózavara és bizonyos környezeti, elsősorban lumináris (étrendi – bakteriális alkotórész?) antigénekre adott diszregulált immunválasz következtében tartós, immunmediált gyulladás alakul ki (5). Az immunválasz bizonyos lokális tünetek mellett szisztémás választ is jelent, ezért nem meglepő az egyéb szervi tünetek jelentkezése.

Az extraintestinalis tünetek jelentősége többek között abban van, hogy komoly további morbiditást okozhatnak, másrészt tanulmányozásuk közelebb vihet a betegség kialakulásának megismeréséhez.

Az extraintestinalis tünetek patogenezise feltehetően ugyanúgy multifaktoriális, mint az alapbetegségé. A genetikai tényezők jelentősége mellett szólnak a családkutatások adatai, ezek familiárisan halmozott IBD esetekben az extraintestinalis manifesztációk (EIM-k) gyakori előfordulásáról számolnak be, de különböző „candidate” gének, így pl. HLA allélek hajlamosító szerepét is többen kimutatták (16, 22). A humorális immunitás szerepére utalhatnak az IBD-ben, illetve EIM-k jelenléte esetén nagyobb arányban kimutatható antitestek (tropomyosin, colon elleni stb.), különösen pedig primer sclerotizáló cholangitisben (PSC) a perinuclearis antineutrophil cytoplasmaticus antitest (pANCA). Nem tisztázott a szervspecifitás kérdése, a megbetegedett extraintestinalis „célszerv”, erre magyarázat lehet a megváltozott, kettős lymphocytohoming (6), vagy az adhéziós molekulák funkciózavara.

Az extraintestinalis tüneteknek azonban csak egy része magyarázható a vélhetően közös patomechanizmussal. Jelentős részük a betegség által kialakult funkciózavarok, táplálkozási hiányok, vagy éppen az alkalmazott kezelés következménye.

A gyulladásoos bélbetegségek és az extraintestinalis tünetek közötti kapcsolat lehetősége már korán felmerült (Crohn 1925, Bagen 1929) (25). Azóta számos kísérlet történt ezek osztályozására, a rizikócsoportok azonosítására. Az irodalomban több mint 100 különböző extraintestinalis tünetet ismertettek. Greenstein (7) klasszikus munkájában 700 IBD beteg (202 UC, 498 CD) hosszú távú megfigyelése kapcsán

osztályozta az extraintestinalis szövödményeket, colitisszel összefüggő, vékonybéllel összefüggő és nem specifikus manifesztációkat különített el. A leginkább logikusnak olyan klasszifikáció tűnik, ami a patomechanizmussal való összefüggést veszi alapul, ugyanakkor a napi gyakorlatban általában az érintett szervek szerinti beosztásokat alkalmaznak.

Jelen munkánkban a megyében két és fél évtized során gondozott IBD-s betegek adatainak elemzésével a magyarországi IBD betegek extraintestinalis tüneteinek gyakoriságáról, sajátosságairól kívántunk adatokat nyerni.

## Betegek és módszer

A Veszprém megyei Csolnoky Ferenc kórház I. Belgyógyászati Osztályának Gasztroenterológiai szakambulanciáján illetve fekvőbeteg-osztályán két és fél évtizede végzük a gyulladásoos bélbetegségben szenvedők kezelését, gondozását. A remisszióban levő betegeket is évente legalább kétszer ellenőrizzük, aktivitás, relapsus esetén a vizitek gyakoriságát, illetve az esetleges hospitalizációt az állapot súlyosságától tesszük függővé. Az alapbetegség aktivitásának követe, az intestinalis szövödmények felügyelete mellett kitüntetett figyelmet fordítunk az extraintestinalis tünetekre is. Bár a betegek döntő részének folyamatos követe történt, végső soron nem célzott szűrés történt az extraintestinalis tünetek felmérésére, hanem populációs felmérés, így a számok a valós értékeknél feltehetően kisebbek.

A szokásos ellenőrző vizsgálatok kiterjednek a rutin laboratóriumi vizsgálatokra (teljes vérkép, szedimentáció, májfunctiós enzimek, vesefunctiós értékek, vizeletvizsgálat, gyulladásoos markerek, vas, bizonyos esetekben a folsav-, B<sub>12</sub>-vitamin anyagcsere vizsgálata). Újabbban a Crohn-betegek többségében, illetve a szteroidot szedő colitis ulcerosásokban szűrővizsgálatként vizsgáljuk a csontvesztést (DEXA).

Gyanút keltő panasz, vagy valamely extraintestinalis tünetre utaló vizsgálati lelet esetén célzott vizsgálatok történnék az érintett társszakmák bevonásával.

Nem vizsgáltuk a jelen felmérésben a különböző EIM-k összefüggését a betegség aktivitásával.

Az újabbban elfogadott nemzetközi standardok, osztályozások (pl. bécsi klasszifikáció) alapján a beteganyag visszamenőleges újraértékelését is elvégeztük.

Az összesített értékelésben „major”, vagy „valódi” extraintestinalis tünetként számításba vett társsbetegségek: axiális és perifériás arthritisek, rheumatoid arthritis, aseptikus femurfej-necrosis, primer sclerotizáló cholangitis, pericholangitis, autoimmun hepatitis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, urticaria chronica, cellulitis, uveitis anterior, (epi)scleritis, conjunctivitis, autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA), immunocytoyticus thrombocytopeniás purpura (ITP), coeliakia, asthma bronchiale, myositis, glomerulonephritisek.

Az ízületi szövödmények értékelésében egyrészt a szokásosan elfogadott perifériás és axiális arthritis beosztást vettük figyelembe, másrészt a perifériás arthritisek további osztályozásában az oxfordi munkacsoport által ajánlott két altípust. Orchard és mtsai (18) a perifériás arthritiseken belül két csoportot különböztettek meg. Az 1. típusú, nagy ízületeket érintő, akut arthritis (P1) ötnél kevesebb ízületet érint. Gyakran társul egyéb extraintestinalis, főként bőr- és szemmanifesztációkkal, lefolyása többnyire követi az alapbetegséget. A 2. típusú, krónikus, kis ízületi arthri-

**Rövidítések:** IBD = gyulladásoos bélbetegség; UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; EIM = extraintestinalis manifesztáció; PSC = primer sclerotizáló cholangitis; AIHA = autoimmun haemolyticus anaemia; ITP = immunocytoyticus thrombocytopeniás purpura; APC = aktivált protein C; OR = esélyhányados (odds ratio); P1 arthritis = ötnél kevesebb nagy ízületet érintő akut arthritis; P2 arthritis = öt vagy több kis ízületet érintő krónikus (poly)arthritis



tis többnyire szimmetrikus polyarthrit (P2), öt, vagy annál több ízületet érint, lefolyása általában elhúzódó, kevésbé függ össze az alapbetegség aktivitásával.

Az axiális arthropathiák két típusa az izolált sacroileitis és a spondylarthritis ankylopoetica (SPA). Előfordulása több mint 20-szor gyakoribb, mint az átlaglakosságban (23). Sacroileitis, spondylarthritis gyanúja esetén a reumatológus egyetértésével sacroiliacalis betekintő röntgen felvétel, egyes esetekben MR vizsgálat történt.

A kóros májfunkciós értékeket mutató betegeket fokozottan ellenőriztük. Amennyiben ez az emelkedés tartós volt, vagy progresszív, és a háttérben egyéb, ismert ok kizárható volt, törekedtünk az endoszkópos retrográd cholangiographia és a májbiopszia elvégzésére, amennyiben ehhez a beteg hozzájárult. A primer sclerotizáló cholangitis (PSC) diagnózisát a jellegzetes cholangiographiás lelet alapján állítottuk fel, amit általában a májbiopszia szövettani lelete is támogatott. A pericholangitis (PC, „small duct” PSC) diagnózisát PSC-re utaló szövettani lelet, de azt nem bizonyító retrográd cholangiographia alapján mondtuk ki (10). IBD-ben gyakori lelet a kóros májfunkciós érték, ami általában hullámzást mutat. Későbbi vizsgálatok igazolták, hogy ezek háttérben leggyakrabban változó mértékű steatosis áll (14).

A szemészeti diagnózisokat szemész szakorvos konziliárius állította fel, az uveitis diagnózisának kimondásához réslámpás vizsgálatot is alkalmazva. Ugyancsak konziliáriusi vélemény alapján véglegesítettük a felmerült bőrgyógyászati szövődmények diagnózisait is.

Thrombosisis eseteinkben részletes véralvadási vizsgálatok történtek, beleértve az utóbbi időben az esetek egy részében a protein C, protein S és az aktivált protein C (APC, Leiden-mutáció) vizsgálatát is.

Glomerulonephritises betegeink nefrológiai gondozás alatt is állnak. A pontos diagnózis kimondása a vesebiopszia szövettani lelete alapján történt. Az ureterobstrukció mechanizmusának pontosítását urológus konziliárius, cisztoszkópia, hagyományos intravénás urográfia, CT, néha MRI alapján tettük, míg a húgyúti sipolyok tisztázásához a fentiekkel kívül cisztográfia is történt.

**Statistikai módszerek:** az adatok statisztikai elemzését a Statistica 5.5 (Statsoft Inc, USA) segítségével végeztük. A normalitást Shapiro-Wilk's W-teszt segítségével vizsgáltuk. Az egyes csoportokat  $\chi^2$ -próba Yates szerinti korrekciója segítségével hasonlítottuk össze, esélyhányados (OR) meghatározást végeztünk.

## Eredmények

Jelen munkánkban 873 IBD beteg (619 UC és 254 CD) követése során gyűjtött adatok és szerzett tapasztalatok feldolgozását és elemzését végeztük.

A 619 UC beteg (1. táblázat) nemi megoszlása minimális férfi túlsúlyt mutatott (317 férfi, 302 nőbeteg). A betegség fennállásának ideje 1–56 év között volt, átlagosan 11,2 év. Néhány idősebb páciens betegségének korábbi részleteire vonatkozóan csak dokumentációs adataink lehetnek, másrészt a betegek egy része nem jelent meg a további ellenőrzéseken, elköltözött, illetve meghalt. A colitis ulcerosa lokalizációja az ismert legnagyobb kiterjedés alapján a következő volt: proctitis: 117, bal oldali colitis 304 (ezen belül proctosigmoiditis: 171), subtotalis és pancolitis 198 eset (98 és 100).

1. táblázat: Gyulladásos bélbetegségben szenvedők adatai

	Colitis ulcerosa (n)	Crohn-betegség (n)
Betegek száma	619	254
Férfi/nő	317/302	125/129
Kezdeti életkor	38,3 év (9–80)	32,5 év (12–80)
Lokalizáció	proctitis 117 bal oldali colitis 304 pancolitis 198	L1: 60 L2: 81 L3: 113
Betegség viselkedése	–	B1: 87 B2: 62 B3: 105
Crohn-betegségben lokalizáció: L1: terminalis ileum, L2: colon, L3: ileum és colon viselkedés: B1: gyulladós, B2: stenotizáló, B3: penetráló		

A Crohn-betegek száma 254 volt, minimálisan több volt a nők száma (férfi: 125, nő: 129). A betegség „követési idő” 1 és 40 év között volt, átlagosan 9,2 év. Az L4-es, felső gastrointestinalis lokalizációt mutató betegeknél kivétel nélkül alsó bélszakasz érintettségük is volt, ezért ott kerültek besorolásra. A betegség természete, „viselkedése” 87 esetben volt gyulladós, 62 esetben stricturáló, 105 esetben penetráló. Megjegyezzük, hogy ebben az utóbbi csoportban 58 betegnek egyúttal stenotizáló is volt a kórfolyamata.

Az extraintestinalis szövődmények közül részletebben a „valódi”, vagy „major” típusúakkal foglalkoztunk, ahol a közös patomechanizmus feltételezhető (ízületi, hepatobiliaris, bőr-, szemtünetek), a haematológiai tünetekkel és kiemeltünk még néhány ritkább társulást.

A major extraintestinalis tünetek összesített prevalenciája UC-ban (2. táblázat) az összes IBD beteg figyelembe véve 21,3% volt, ezen belül UC-ban 15,0%, CD-ben 36,6% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Yates). A betegség fennállásának idejével az arány növekedett, 10 év után gyakoribb volt mind UC-ban (22,1% vs. 10,4%,  $p < 0,001$   $\chi^2$ -Yates), mind CD-ben (48,9% vs. 29,9%,  $p = 0,003$   $\chi^2$ -Yates), mint előtte. Ha valamilyen extraintestinalis tünetet figyelembe vettük, akkor UC-ban 58,2%-ában, CD-ben 73,6%-ban láttunk valamilyen szövődményt, a teljes IBD-s csoportban az arány 62,7% volt, aránya nőtt az eltelt idővel.

CD-ben (a szemészeti szövődmények és a PSC kivételével) magasabb volt az EIM-k előfordulási aránya, mint UC-ban (ízületi, hepatobiliaris, illetve bőr,  $p < 0,001$   $\chi^2$ ) (2. és 5. táblázatok). A máj-epeúti szövődményekben és UC-ban az ízületi manifesztációkban nem volt nemi különbség, egyébként nőbetegekben gyakoribbak voltak a bélen kívüli tünetek.

UC-ban a betegség kiterjedésével arányosan nőtt valamilyen EIM valószínűsége (5. táblázat). CD-ben a colont érintő lokalizációkban (colitisben és ileocolitisben) összesítve 23,7%-os volt az ízületi szövődmények előfordulása, míg csak az ileumot érintő betegségben 18,3%-os ( $p = NS$ ). Ugyanakkor a hepaticus, szem, illetve bőrgyógyászati manifesztációk nem jelentkeztek gyakrabban, mint az ileitises esetekben.

Megnéztük, hogy az életkor az alapbetegség kezdetekor milyen befolyással volt az EIM-k kialakulá-



2. táblázat: Extraintestinalis manifesztációk összesített előfordulása gyulladásoos bélbetegségben

	Összes n (%)	Betegség fennállása	
		10 év n (%)	> 10 év n (%)
IBD	873	511	352
Major EIM	186 (21,3)	86 (16,8)	102 (30,0)
Összes EIM	547 (62,7)	278 (54,4)	269 (76,4)
Colitis ulcerosa	619	357	262
Major EIM	93 (15,0)	37 (10,4)	58 (22,1)
Összes EIM	360 (58,2)	167 (46,8)	193 (73,7)
Crohn-betegség	254	164	90
Major EIM	93 (36,6)	49 (29,9)	44 (48,9)
Összes EIM	187 (73,6)	111 (67,7)	76 (84,4)

EIM = extraintestinalis manifesztáció; IBD = gyulladásoos bélbetegség

3. táblázat: Életkor a gyulladásoos bélbetegség kezdetekor major extraintestinalis manifesztációk aránya

	A1 n (%)	A2 n (%)
UC (n: 619)	369	250
Ízület	32 (8,7)	20 (8,0)
Hepatobiliaris	49 (13,3)	28 (11,2)
Bőr	17 (4,6)	7 (2,8)
Szem	11 (3,0)	8 (3,0)
CD (n: 254)	192	62
Ízület	48 (25,0)	9 (14,5)
Hepatobiliaris	48 (25,0)	9 (14,5)
Bőr	20 (10,4)	6 (9,7)
Szem	5 (2,6)	3 (4,8)

A1: kezdeti életkor < 40 év; A2: kezdeti életkor ≥ 40 év; UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség

sára (3. táblázat). A CD-ben elfogadott két korcsoportot alkalmaztuk UC-ban is, azaz az A1-es csoport 40 évnél fiatalabb korban, az A2 csoport a ≥ 40 éves korban indult betegséget jelzi. UC-ban 369 beteg tartozott az A1 csoportba, 250 az A2-be, míg CD-ben az A1-be 192, az A2 csoportba 62 beteg került. A kezdeti életkornak csekély befolyása volt a bélen kívüli szövödmények arányára, csupán a Crohn-betegek ízületi manifesztációi [ $p < 0,03$   $\chi^2$ -Yates, OR: 1,96 (95% CI: 1,01–4,21)], valamint tendenciaszerűen UC-ben a bőrgyógyászati eltérések jelentkeztek gyakoribban a fiatalabb korban induló betegségben.

UC-ban, a teljes beteganyagban 24 esetben szerepelt a családban IBD (3,9%), ebből 18 (2,9%) volt első fokú, 6 (1,0%) másodfokú rokon. CD-ben gyakoribb volt a családi érintettség aránya (12,2%, 31 beteg), ebből 20 (7,9%) volt első fokú, 11 (4,3%) másodfokú hozzátartozó (4. táblázat). Colitis ulcerosás betegekben az ízületi extraintestinalis manifesztációk gyakoribbak voltak a családi esetekben [8,4% vs. 25%,  $p = 0,01$   $\chi^2$ -Yates, OR<sub>családi</sub>: 3,63 (95% CI: 1,43–9,31)], Crohn-betegségben hasonló tendencia volt megfigyelhető (35,5% vs. 22,4%  $p = NS$ ). A colitis ulcerosás betegekben szintén tendenciaszerűen gyakoribbak voltak a szemtünetek.

Az ízületi tünetek összességében UC-ban 8,4%-ban, CD-ben 22,4% alakultak ki (6. táblázat A és B). Nemi különbség UC-ban nem volt kimutatható, CD-ben nőknél tendenciaszerűen gyakoribbak voltak az arthritises szövödmények (nő: 26,4%, férfi: 18,4%,

$p = NS$ ). Az axiális (CD: 10,2%, UC: 3,2%,  $p = 0,0001$   $\chi^2$ -Yates) és P1 arthritisek (CD: 11,4%, UC: 2,7%,  $p = 0,0001$   $\chi^2$ -Yates) szignifikánsan gyakoribbak voltak CD-ben, a P2 arthritisek gyakoriságában nem volt különbség. UC-ban (6. táblázat B) proctitisben és bal oldali colitisben 4,3, illetve 4,6%-os volt az ízületi tünetek gyakorisága, kiterjedt colitisben 16,7% ( $p < 0,002$ ). CD-ben (6. táblázat B) csak az ileumot érintő betegségben 18,3%-os, colitisben és ileocolitisben összesítve 23,7%-os volt az előfordulás ( $p = NS$ ). A különböző altípusokat összehasonlítva, a P1 arthritisek gyakorisága a colont érintő esetekben 12,9%, anélkül 6,7% volt ( $p = NS$ ). Szűkítő és penetráló betegségben az összes ízületi szövödmény arány (26,3% vs. 14,9%,  $p = NS$ ), és a P1 ízületi gyulladások aránya (14,4% vs. 5,7%,  $p = NS$ ) tendenciaszerűen gyakoribb volt, mint a lokális szövödmény nélküli esetekben. A P1 arthritisek inkább az alsó végtagi ízületek, a P2 típusúban a felső végtagiak voltak érintettek.

A hepatobiliaris szövödmények (7. táblázat) közül PSC-t UC-ban 10 (1,6%), CD-ben 2 betegnél (0,8%) diagnosztizáltunk. A pericholangitis diagnózisát hasonló nagyságrendben (8, ill. 6 beteg) mondtuk ki. A NASH diagnózisának felállítására UC-ban 56 esetben (9,1%), CD-ben ennél százalékosan gyakrabban, 49 esetben (19,3%,  $p < 0,0001$   $\chi^2$ -Yates) került sor. Szövödmény vizsgálat az esetek mintegy egyötödében történt. Epekövességről a colitis ulcerosások között 5,3%-ban, Crohn-betegségben 8,3%-ban van tudomásunk. Mindkét IBD altípusban mintegy két és fél-szer gyakoribb volt nőknél a cholelithiasis, és 78,5%-ban volt érintett az ileum. A hepatobiliaris EIM-k összesítésénél az epekövességet nem vettük figyelembe.

CD-ben a dermatológiai eltérések aránya 10,2%, UC-ban 3,8% volt (8. táblázat A és B). Nőbetegekben a bőrlenségek mind UC-ban, mind CD-ben tendenciaszerűen gyakoribbak voltak, mint férfiakban. UC-ban az erythema nodosum és a krónikus urticaria, CD-ben az erythema nodosum és a pyoderma gangraenosum voltak a leggyakoribb eltérések. A betegség kiterjedésének a mértéke UC-ban (5. táblázat) korrelált a dermatológiai szövödmények gyakoriságával (kiterjedt colitis: 7,6%, bal oldali colitis, ill. proctitis: 2,1%,  $p = 0,002$ ,  $\chi^2$ -Yates), CD-ben a lokalizáció és a viselkedés nem befolyásolta ezek előfordulását.



**4. táblázat:** Familiáris előfordulású gyulladós bélbetegség és összefüggése az extraintestinalis manifesztációkkal

A)	Összes (%)	Első fokú rokon (%)	Másodfokú rokon (%)
Colitis ulcerosa	24/619 (3,9)	18 (14 UC + 4 CD) (2,9)	6 (5 UC + 1 CD) (1,0)
Crohn-betegség	31/254 (12,2)	20 (3 UC + 17 CD) (7,9)	11 (2 UC + 9 CD) (4,3)

B)	Colitis ulcerosa (%)	Családi IBD (%)
Esetszám	619	24
Izület	52 (8,4)	6 (25,0)
Hepatobiliaris	77 (12,4)	3 (12,5)
Bőr	24 (3,9)	1 (4,2)
Szem	19 (3,0)	2 (8,3)

	Crohn-betegség (%)	Családi IBD (%)
Esetszám	254	31
Izület	57 (22,4)	11 (35,5)
Hepatobiliaris	57 (22,4)	4 (12,9)
Bőr	26 (10,2)	2 (6,5)
Szem	8 (3,1)	0

UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; IBD = gyulladós bélbetegség

**5. táblázat:** Extraintestinalis manifesztációk prevalenciája colitis ulcerosában és Crohn-betegségben a lokalizáció és a betegség viselkedése szerint

	Izület n (%)	Hepatobiliaris n (%)	Bőr n (%)	Szem n (%)
Colitis ulcerosa				
Lokalizáció				
Proctitis (n = 117)	5 (4,3)	9 (7,7)	1 (0,9)	1 (0,9)
Bal oldali colitis (n = 304)	14 (4,6)	32 (15,7)	8 (2,6)	7 (2,3)
Pancolitis (n = 198)	33 (16,7)	36 (18,2)	15 (7,6)	12 (6,1)
Crohn-betegség				
Lokalizáció				
L1 (n = 60)	11 (18,3)	14 (23,3)	6 (10,0)	2 (3,3)
L2 (n = 81)	17 (21,0)	17 (21,0)	10 (12,3)	3 (3,7)
L3 (n = 113)	29 (25,7)	26 (23,0)	10 (8,8)	3 (2,7)
Viselkedés				
B1 (n = 87)	13 (14,9)	22 (25,3)	11 (12,6)	1 (1,1)
B2 (n = 62)	16 (25,8)	11 (17,7)	5 (8,1)	0
B3 (n = 105)	28 (27,6)	24 (22,9)	10 (9,5)	7 (6,7)

Crohn-betegségben  
 lokalizáció: L1: terminalis ileum, L2: colon, L3: ileum és colon  
 viselkedés: B1: gyulladós, B2: stenotizáló, B3: penetráló

Szemészeti szövődményt colitis ulcerosásaink között 3,2%-ban, CD-ben 3,1%-ban regisztráltunk (9. táblázat). Mindkét betegcsoportban magasabb volt a



**1. ábra:** Uveitis anterior (ciliaris izgalom). A tágult conjunctivalis és mélyebb rétegek erei a ciliaris régió izgalmát jelző sötétvörös gyűrűt alkotnak a cornea körül. A pupilla jellegzetesen szűkült

nők aránya [1,3% vs. 5,3%,  $p = 0,009$ , OR: 4,37 (95% CI: 1,51–12,6)], illetve 1,6% vs. 4,7%, ( $p = NS$ ). Conjunctivitis, uveitis anterior (1. ábra), episcleritis-scleritis voltak a viszonylag gyakrabban előforduló manifesztációk. A szemészeti szövődmények többnyire a betegség korai éveiben alakultak ki. UC-ban a betegek több mint felének (12 eset) subtotalis vagy pancolitis volt (5. táblázat). Pancolitisben a szemészeti szövődmények gyakoribbak voltak, mint bal oldali colitisben, illetve proctitisben (6,1 vs. 1,9%,  $p = 0,01 \chi^2$ -Yates).

Vashiányos anaemiát UC-ban a betegek egynegyedében, CD-ben 35,8%-ában láttunk (10. táblázat A és B). Colitis ulcerosában nőkben lényegesen magasabb volt ennek aránya [UC: 32,1% vs. 19,6%,  $p < 0,001$ ,  $OR_{női\ nem} = 1,95$  (95% CI: 1,35–2,81)], CD-ben csak tendenciájában mutatkozott a különbség. Az ún. krónikus anaemia prevalenciájában nem találtunk nemi különbséget, UC-ben 9,6%, CD-ben ennél gyakrabban, 17,7%-ban ( $p < 0,001 \chi^2$ -Yates) volt kimutatható.



6. táblázat A: Ízületi manifesztációk gyulladásoos bélbetegségben

	Összes n (%)	Axiális arthritisz n (%)	1-es típusú arthritisz (P1) n (%)	2-es típusú arthritisz n (%)
Colitis ulcerosa				
Összes (n = 619)	52 (8,4)	20 (3,2)	17 (2,7)	13 (2,1)
Férfi (n = 317)	24 (7,6)	10 (3,2)	7 (2,2)	7 (2,2)
Nő (n = 302)	28 (9,3)*	10 (3,4)	10 (3,3)	6 (2,0)
Crohn-betegség				
Összes (n = 254)	57 (22,4)	26 (10,2)	29 (11,4)	8 (3,1)
Férfi (n = 125)	23 (18,4)	11 (8,8)	12 (9,6)	3 (2,4)
Nő (n = 129)	34 (26,4)	15 (11,6)	17 (13,2)	5 (3,9)

\* két colitis ulcerosás nőbetegnek volt rheumatoid arthritise

6. táblázat B: Ízületi manifesztációk gyulladásoos bélbetegségben a betegség lokalizációja és viselkedése szerint

	Összes n (%)	Axiális arthritisz n (%)	1-es típusú arthritisz (P1) n (%)	2-es típusú arthritisz n (%)
Colitis ulcerosa				
Lokalizáció				
Proctitis (n = 117)	5 (4,3)*	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Baloldali colitis (n = 304)	14 (4,6)	4 (1,3)	5 (1,6)	5 (1,6)
Pancolitis (n = 198)	33 (16,7)*	15 (7,6)	10 (5,0)	7 (3,5)
Crohn-betegség				
Lokalizáció				
L1 (n = 60)	11 (18,3)	5 (8,3)	4 (6,7)	2 (3,3)
L2 (n = 81)	17 (21,0)	7 (8,6)	10 (12,3)	3 (3,7)
L3 (n = 113)	29 (25,7)	14 (12,4)	15 (13,3)	3 (2,7)
Viselkedés				
B1 (n = 87)	13 (14,9)	8 (9,2)	5 (5,7)	2 (2,3)
B2 (n = 62)	16 (25,8)	8 (12,9)	6 (9,7)	3 (4,8)
B3 (n = 105)	28 (27,6)	10 (9,5)	18 (17,1)	3 (2,9)

\* reumatoid arthritist egy proctitises és egy pancolitisés betegben diagnosztizáltunk

Crohn-betegségben

lokalizáció: L1: terminalis ileum, L2: colon, L3: ileum és colon

viselkedés: B1: gyulladásoos, B2: stenotizáló, B3: penetráló

7. táblázat: Hepatobiliaris manifesztációk gyulladásoos bélbetegségben

	Összes n (%)	PSC n (%)	Kis epeutakat érintő PSC, n (%)	NAFLD/NASH n (%)
Colitis ulcerosa				
Összes (n = 619)	77* (12,4)	10 (1,6)	8 (1,3)	58 (9,4)
Férfi (n = 317)	39 (12,3)	3 (1,0)	6 (1,9)	30 (9,5)
Nő (n = 302)	38* (12,6)	7 (2,3)	2 (0,7)	28 (9,3)
Crohn-betegség				
Összes (254)	57 (22,4)	2 (0,8)	6 (2,4)	49 (19,3)
Férfi (n = 125)	27 (21,6)	2 (1,6)	6 (4,8)	19 (15,2)
Nő (n = 129)	30 (23,3)	0	0	30 (23,3)

\* egy nőbetegnek volt autoimmun hepatitisz

NAFLD = nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease); NASH = nem alkoholos steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis);

PSC = primer sclerotizáló cholangitis

Colitis ulcerosában a cholelithiasis aránya 5,3% volt, 5 betegnek volt cirrhosisa, Crohn-betegségben a cholelithiasis aránya 8,3% volt, nőkben 11,6%

tó. Macrocytás anaemia mindkét betegség típusban 4% körül fordult elő. Az ileumot is érintő típusban mintegy kétszeres volt az előfordulása, mint colonlokalizációban (10. táblázat C), és gyakoribb volt szövödményes típusban, mint anélkül. AIHA négy UC betegnél alakult ki, egyenlő nemi megoszlásban.

Thromboemboliás szövödmény (11. táblázat) UC-ben 11 (1,8%), CD-ben 8 beteg (3,1%) kórlefolyásában szerepelt. UC-ban nagyobbrészt férfiakat, CD-ben nőket érintett. Leggyakrabban alsó végtagi

mélyvénás thrombosisról (UC: 10, CD: 7 eset), illetve pulmonalis emboliáról (UC: 3, CD: 3 eset) volt szó. A nyolc, ilyen irányban vizsgált thrombosisos beteg közül egy esetben diagnosztizáltunk (12,5%) aktivált protein C rezisztenciát (Leiden-mutáció).

A ritkább társulások (12. táblázat) közül kiemelhető a glomerulonephritis, coeliakia, SLE, ITP, kiterjedt myositis, szubakut thyreoiditis, asthma bronchiale, krónikus pancreatitis, asthma bronchiale, aseptikus fermurfejnecrosis.



8. táblázat A: Bőrgyógyászati manifesztációk colitis ulcerosában (n = 619)

	Összes n (%)	Férfi n (%)	Nő n (%)
Erythema nodosum	8 (1,3)	2 (0,6)	6 (2,0)
Pyoderma gangraenosum	3 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,6)
Krónikus urticaria	6 (1,0)	2 (0,6)	4 (1,3)
Psoriasis	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)
Aphthosus stomatitis	3 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,6)
Herpes zoster	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Cellulitis	2 (0,3)	0	2 (0,6)
Rekurráló dermatitis	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Lichen ruber planus	1 (0,2)	1 (0,3)	0
Összesen	24 (3,9)	9 (2,8)	15 (5,0)

8. táblázat B: Bőrgyógyászati manifesztációk Crohn-betegségben (n = 254)

	Összes n (%)	Férfi n (%)	Nő n (%)
Erythema nodosum	14 (5,5)	4 (3,1)	10 (7,8)
Pyoderma gangraenosum	4 (1,6)	3 (2,4)	1 (0,8)
Erythema exsudativum multiforme	2 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Erythroderma	2 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Stevens-Johnson-szindróma	1 (0,4)	0	1 (0,8)
Psoriasis	1 (0,4)	0	1 (0,8)
Ekzema	1 (0,4)	0	1 (0,8)
Rekurráló dermatitis	1 (0,4)	0	1 (0,8)
Összesen	26 (10,2)	9 (7,2)	17 (13,2)

9. táblázat: Szemészeti manifesztációk gyulladásos bélbetegségben

	Összes n (%)	Uveitis anterior n (%)	Conjunctivitis n (%)	Scleritis n (%)
Colitis ulcerosa				
Összes (n = 619)	20* (3,2)	6 (1,0)	9 (1,5)	4 (0,7)
Férfi (n = 317)	4 (1,3)	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,3)
Nő (n = 302)	16 (5,3)	5 (1,7)	6 (2,0)	3 (1,0)
Crohn-betegség				
Összes (n = 254)	8 (3,1)	4 (1,6)	4 (1,6)	1 (0,4)
Férfi (n = 125)	2 (1,6)	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Nő (n = 129)	6 (4,7)	3 (2,3)	4 (3,1)	0

\* Egy fiatal colitis ulcerosás nőbetegnek volt orbitalis pseudotumora

A különböző „major” EIM-k társulását a teljes betegcsoport 4,5%-ában láttuk, Crohn-betegségben jóval gyakoribb (9,1%) volt a többszörös szövődmények aránya, mint UC-ben (3,1%,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Yates) (13. táblázat).

## Megbeszélés

Az extraintestinalis tünetek gyakoriságának megítélése nem könnyű. Ha a fontosabb, feltételezhetően közös patomechanizmus alapján kialakult tüneteket vesszük, az EIM-k prevalenciája 20–25% körül van. Ha viszont az összes következményes tünetet és gyógyszer mellékhatást is figyelembe vesszük, akkor alig van olyan beteg, akinek ne lenne valamilyen bél- vagy kívüli tünete. A prevalencia nagymértékben függ a vizsgált betegcsoporttól, a betegség lokalizációjától, kiterjedésétől, súlyosságától, a betegség fennállásának idejétől, a kezelésektől, valamint az EIM kimutatására alkalmazott módszertől.



2. ábra: Primer sclerotizáló cholangitis endoszkópos retrográd cholangiographiás képe. Jellemző az extra- és az intrahepaticus epeutak kiterjedt, irreguláris szűkülete. Domináló stenosis nem látható



**10 táblázat A:** Hematológiai manifesztációk colitis ulcerosában

	Összes n (%)	Férfi n (%)	Nő n (%)
Vashiányos anaemia	159 (25,9)	62 (19,6)	97 (32,1)
Krónikus anaemia	59 (9,6)	34 (10,7)	25 (8,3)
Macrocytás anaemia	24 (3,9)	15 (4,7)	9 (3,0)
AIHA	4 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)
non-Hodgkin lymphoma	1 (0,2)	1 (0,3)	0
CML	1 (0,2)	1 (0,3)	0
Myeloproliferatív betegség	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Leukemoid reakció	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Methaemoglobinaemia	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Összesen	260 (42,0)	90 (28,4)	170 (56,3)

CML = krónikus myeloid leukaemia

**10. táblázat B:** Hematológiai manifesztációk Crohn-betegségben

	Összes n (%)	Férfi n (%)	Nő n (%)
Vashiányos anaemia	91 (35,8)	40 (32,0)	51 (39,5)
Krónikus anaemia	45 (17,7)	23 (18,4)	22 (17,1)
Macrocytás anaemia	11 (4,3)	6 (4,8)	5 (3,9)
Myeloproliferatív betegség	1 (0,4)	0	1 (0,8)
Leukopenia	1 (0,4)	0	1 (0,8)
ITP	1 (0,4)	0	1 (0,8)
Összesen	150 (59,1)	69 (55,2)	81 (62,8)

ITP = immuncytolyticus thrombocytopeniás purpura

**10. táblázat C:** A különböző anaemiatípusok összefüggése a Crohn-betegség lokalizációjával és viselkedésével

	Vashiányos anaemia n (%)	Krónikus anaemia n (%)	Macrocytás anaemia n (%)
Lokalizáció			
L1 (n = 60)	17 (28,3)	9 (15,0)	3 (5,0)
L2 (n = 81)	22 (27,2)	9 (11,1)	2 (2,5)
L3 (n = 113)	42 (37,2)	27 (23,9)	6 (5,3)
Viselkedés			
B1 (n = 87)	27 (31,0)	10 (11,4)	2 (2,3)
B2 (n = 62)	23 (37,1)	12 (19,4)	3 (4,8)
B3 (n = 105)	41 (39,0)	23 (21,9)	6 (5,7)

Crohn-betegségben

lokalizáció: L1: terminalis ileum, L2: colon, L3: ileum és colon

viselkedés: B1: gyulladós, B2: stenotizáló, B3: penetráló

Az IBD-s betegek extraintestinalis tüneteit vizsgáló populációs szintű felmérés aránylag kevés történt. A *Greenstein* tanulmányt említettük (7). *Farmer és mtsai* 615 Crohn-beteg átlagosan 13 éves követése során 16,7%-ban írtak le EIM-t, melyek gyakoribbak voltak a colont érintő esetekben, és az operált betegeknél (4). EIM-k értelmezésének nehézségei miatt is nehéz a prevalencia megítélése, mindenesetre a különböző összesítő tanulmányok ezt 15–36% között adják meg (20, 21). *Monsen és mtsai* svédországi epidemiológiai tanulmányukban kihagyták a felmérésből az arthralgiákat, a stomatitist, episcleritist (13). A közelmúltban *Bernstein és mtsai* öt „major” EIM [iritis/uveitis, primer sclerotizáló cholangitis, spondylarthritis ankylopoetica (SPA), pyoderma gangraenosum, erythema nodosum] prevalenciáját vizsgálták a kanadai manitobai adatbázis adatait felhasználva olyan IBD-s egyénekben, akiknek legalább 10 éve állt fenn a betegségük (2). A betegek 6,2%-ában találtak legalább egy major szövödményt. Ez a legalacsonyabb ismert prevalencia adat, de meg kell jegyezni, hogy csak öt diagnózist vettek

figyelembe, és kizárták a perifériás arthritiseket az értékelésből. Kétségtelen, hogy a perifériás arthritisek értelmezésével van bizonyos vita, mivel az arthralgiától a megkülönböztetés nehéz, különösen egy hosszú távú, részben retrospektív felmérésben. Ugyanakkor ez az egyik legjellegzetesebb EIM, jelentős számot képvisel, és bevonása vagy kihagyása az összehasonlítást is nehezíti. Mi a teljes IBD-s betegcsoportban 21,3%-os előfordulást találtunk, ami összhangban van az irodalmi adatokkal. Általában megfigyelhető jellegzetesség volt, hogy CD-ben mind az összes, mind az egyes szervi tüneteknél [a szemészeti szövödmények és az irodalmi adatoknak megfelelően a PSC (10) kivételével] magasabb volt az EIM-k aránya, mint UC-ban.

Az is általános jelenség volt, hogy nőknél gyakoribbak voltak a bélen kívüli tünetek, ami összefügg lehet azzal a megfigyeléssel, hogy nőkben gyakoribbak az immunpatogenezisű kórképek.

Talán a legkövetkezetesebb sajátosság volt, hogy UC-ban a betegség kiterjedésével arányosan nőtt valamennyi EIM valószínűsége.



**11. táblázat:** Thromboemboliás szövődmények gyulladásoos bélbetegségben

	Colitis ulcerosa	Crohn-betegség
Betegek száma (%)	11/619 (1,8)	8/254 (3,1)
Férfi/nő	9/2	125/129
Lokalizáció	proctitis 0 bal oldali colitis 6 pancolitis 5	L1: 3 L2: 1 L3: 4
CD viselkedése	-	B1: 0 B2: 2 B3: 6
Thromboemboliás szövődmény		
- alsó végtagi mélyvénás thrombosis	8	4
- pulmonalis embolia	1	0
- thrombosis, pulmonalis embolia	2	3
- lépvénathrombosis	0	1
Crohn-betegségben		
lokalizáció: L1: terminalis ileum, L2: colon, L3: ileum és colon		
viselkedés: B1: gyulladásoos, B2: stenotizáló, B3: penetráló		
CD = Crohn-betegség		

Régi megfigyelés, hogy bizonyos EIM-k a colon (ennek klasszikus példái a perifériás arthritisek), mások a vékonybél (epekövesség, vesekövesség) érintettsége esetén jelentkeznek elsősorban. A perifériás arthritiseket „colitises” vagy „enteropathiás” arthritiseknek is nevezi az irodalom. Saját anyagunkban a P1 arthritisek kétszer gyakoribbak voltak CD-ben colon- és ileocolicus lokalizációban, mint csak az ileum érintettsége esetén. Axiális arthritisekben ez a különbség kisebb volt, míg P2 arthritisekben nem volt kimutatható. Bőr, szem és hepatobiliaris szövődményben érdemleges különbséget nem találtunk a colon- és az ileumlokalizáció között. A genetika forrongó területe az IBD kutatásának, nemcsak a be-

tegség patogenezisében, hanem az EIM-k kialakulásában egyre több adat bizonyítja hereditaer tényezők szerepét (17, 22). A jelen munkában a családi előfordulást vizsgáltuk. Crohn-betegeink között lényegesen magasabb volt a családi IBD előfordulása, mint UC-ban. Ízületi és szemszövődményes colitis ulcerosás betegeink között gyakoribb volt a családi előfordulás, mint az átlagos UC-s betegcsoportban, CD-ben csupán az ízületi szövődmények vonatkozásában jelentett a családi betegség kiskockázatot növekedést.

Többen megfigyelték, hogy bizonyos EIM-k társultan jelentkeznek (7), sőt a társulás genetikai alapjára is vannak adatok (17). Összességében az IBD betegek 4,5%-ában láttuk a különböző major tünetek 2–4-szeres társulását, CD-ben lényegesen gyakrabban, mint UC-ban. Leggyakrabban a szem, bőr és a P1-es arthritises tünetek társultak. A kanadai felmérésben (2) multiplex tüneteket csupán 0,3%-ban regisztráltak, a legtöbb közlemény azonban a saját eredményünkhöz hasonló előfordulásról számolt be (20).

A betegség fennállásának idejével az EIM-k aránya nőtt, de a kezdeti életkornak egyik betegségben sem volt jelentősebb befolyása a bélén kívüli szövődményekre. Csúszán a Crohn-betegek ízületi manifesztációi jelentkeztek jelentősen gyakrabban a fiatalabb korcsoportban, valamint UC-ban a bőrgyógyászati eltérések. Ez utóbbiak jelentőségét azonban a kis esetszám kérdésoosé teszi, csakúgy, mint a CD-ben az idősebb korcsoportban gyakoribb szemészeti szövődményeket.

Az ízületi tünetek összességében közel háromszor gyakrabban alakultak ki CD-ben, mint UC-ban. A különbséget az axiális és P1 arthritisek közötti prevalenciaeltérés okozta. Stenotizáló és penetráló betegségben lényegesen gyakoribbak voltak a P1 arthritisek, mint a lokális szövődmény nélküliben. Penetráló típusban a bakteriális, szepikus góc magyarázhatja a gyakoribb szövődményt, a szűkítő típus-

**12. táblázat:** Egyéb extraintestinalis manifesztációk gyulladásoos bélbetegségben

	Összes n (%)	Colitis ulcerosa n (%)	Crohn-betegség n (%)
Glomerulonephritis	3 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,8)
Asthma bronchiale	7 (0,8)	4 (0,6)	3 (1,2)
Krónikus pancreatitis	4 (0,5)	3 (0,5)	1 (0,4)
Akut pancreatitis	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)
Coeliakia	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)
Thyreoiditis	2 (0,2)	2 (0,3)	0
SLE	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)

SLE = szisztémás lupus erythematosus

**13. táblázat:** Major extraintestinalis manifesztációk társulása gyulladásoos bélbetegségben

	Összes n (%)	Colitis ulcerosán n (%)	Crohn-betegség n (%)
Két EIM	27	14	13
Három EIM	14	5	9
Négy EIM	1	0	1
Összes	42/873 (4,5%)	19/619 (3,1%)	23/254 (9,3%)

EIM = extraintestinalis manifesztáció



ban ennek oka nem világos. A leggyakrabban érintett ízületek a térd- és a bokaízület voltak.

A hepatobiliaris szövődmények közül PSC-t (2. ábra) UC-ban 1,6%-ban, CD-ben ennél ritkábban láttunk. Ismert irodalmi adat, hogy PSC-ben fokozott a cholangiocarcinoma és a colorectalis rák prevalenciája (12). Saját betegeink közül 3 PSC-s és egy pericholangitis UC-s betegben alakult ki colorectalis rák, egyben pedig epehólyag-carcinoma. Ez az adat is azt erősíti, hogy a PSC-s, colitis ulcerosás betegeknél a colorectalis rák „surveillance-t” még a szokottnál is komolyabban kell venni.

UC-ben a betegek egytizedében, CD-ben a betegek egyötödében diagnosztizáltunk NASH-t. A NASH-t bizonyos értelemben gyűjtőfogalomként alkalmaztuk, itt vettük számításba azokat az eseteket, akiknél tartós, illetve hullámzó, enyhe májfunkciós enzimemelkedés volt, és egyéb ok (beleértve az alkoholt is) biztonsággal kizárható volt, függetlenül attól, hogy ezt szövettanilag megerősítettük-e, vagy sem. Az ilyen betegekben alkalmanként elvégzett szövettani vizsgálat többnyire steatosist mutatott, az esetek egy részében steatohepatitisszel, néha pericholangitissel, de nem ritkán a szövettani kép nem mutatott érdemleges eltérést. Súlyosabb májbetegségbe való progressziót nem láttunk ebben a csoportban.

Az epekövesség aránya meglepően alacsony volt. Ezt részben magyarázhatja, hogy a betegek között sok a fiatal, de lehet hogy az adatok hiányosak ilyen vonatkozásban.

Sokféle bőrgyógyászati jelenséget észleltünk, ezek közül összesen 14 különböző, EIM-ként értékelhető diagnózist regisztráltunk. CD-ben gyakoribbak voltak a dermatológiai eltérések, mint UC-ban, és nőbetegekben többet láttunk, mint férfiakban. Az IBD-ben vezető két EIM, az erythema nodosum és a pyoderma gyakorisága a megszokott arányú volt (15), meglepően kevés volt a psoriasis.

A szemészeti szövődmények a két betegségben hasonló gyakorisággal fordultak elő, nőknél gyakrabban. Az uveitis anterior, scleritis előfordulási aránya az irodalmi adatok alsó értékeihez áll közel (2, 9). Egy orbitalis pseudotumort láttunk egy fiatal, súlyos, pancolitis ulcerosás nőbetegnél. A szemészeti szövődmények többnyire a betegség korai éveiben alakultak ki. UC-ban a pancolitis betegnek lényegesen nagyobb volt az esélye a szemészeti szövődeményre, mint a proctitisesnek. Gyakori volt az egyidejű ízületi és bőrmanifestáció. CD-ben egy kivétellel mindegyik szemészeti eset a penetráló csoportban fordult elő.

A hematológiai szövődmények közül messze a vashiányos anaemia volt a leggyakoribb, amely mindkét betegcsoportban többnyire a betegség aktivitásával párhuzamos lefolyást mutatott. A súlyos gyulladáshoz vagy tumoros betegségekben megjelenő „krónikus anaemia” többnyire súlyosabb, illetve elhúzódó folyamatokban volt megfigyelhető, csak a remisszió bekövetkezése után, lassan rendeződött. A macrocytás anaemia előfordulása gyakoribb volt az ileumot is érintő típusban, mint a colonlokalizációban, gyakoribb volt szövődményes típusban, mint anélkül. Amióta rendszeresen adunk a sulfasalazin

mellé kiegészítő folsavat, ritkábban látjuk. Az autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA) minden esetben súlyos, terápiára rosszul reagáló, pancolitis ulcerosás betegben alakult ki. A lymphoma fokozott rizikója vitatott kérdés IBD-ben, különösen immunszuppresszív kezelés kapcsán. Esetünkben egy 76 éves, proctosigmoiditis ulcerosás férfi betegben alakult ki nagy B-sejtes lymphoma a rectumban, immunszuppresszív szert nem kapott. A myeloproliferatív betegségeket, krónikus granulocytás leukaemiát koincidenciának tekintjük, egyik beteg sem szedett immunszuppresszív szert. Az ITP lehet közös patomechanizmusú kórkép, a methaemoglobinaemia nagy dózisu sulfasalazin szedéséhez kapcsolódott, a leukaemoid reakció pedig egy fulmináns akut shubhoz.

A fokozott thrombosiskészségnek jelentőséget tulajdonítanak az IBD patogenezisében, ugyanakkor ismert, hogy IBD-ben magasabb a thromboemboliás események aránya (1–6%) (11). Több genetikai vagy szerzett thrombophiliás eltérést leírtak IBD-ben, melyek elsősorban egyes alvadási inhibitorok hiányával kapcsolatosak (antithrombin III, protein C, protein S, protrombin polimorfizmus, hyperhomocystaemia, lupus antikoaguláns-antifoszfolipid antitest szindróma stb.). Az utóbbi időben legnagyobb érdeklődés a leggyakoribb európai vénás thrombophiliás állapot, az aktivált protein C rezisztenciát (APCR) kísérte, melyet többnyire az V. faktor Leiden-mutációja idéz elő. Az APCR többszörösére növeli a thrombosis veszélyét a különböző prokoaguláns állapotokban, mint pl. az IBD (24). Egyes felmérések IBD-ben az átlagnál gyakoribb (11) előfordulásról számoltak be, ezt mások nem erősítették meg (8).

Leggyakrabban alsó végtagi mélyvénás thrombosisról, egyes esetekben társuló pulmonalis emboliáról volt szó. A lépvéna thrombosisa a betegség ritka szövődménye, egy fiatal ileocolicus lokalizációjú Crohn-betegségben szenvedő nőbetegünkönél alakult ki. A Leiden-mutáció 12,5%-os aránya összhangban van az európai átlaggal. A thromboemboliás szövődmények aránya összességében nem volt magas, megfelelt az irodalmi adatoknak.

A glomerulonephritis az IBD ritka szövődménye, inkább csak kazuisztikai közlések ismeretesek. Patomechanizmusában elsősorban az immunkomplex-depozíciót teszik felelőssé (19). Az anyagunkban szereplő három eset (1 UC-hez, 2 CD-hez társult) ilyen viszonylatban magas szám. A szövettani kép egy betegnél IgA-nephropathia, egynél membranósus glomerulonephritis, egy esetben fokális sclerosis volt.

A coeliakia és az IBD, főleg a CD társulása újabb adatok szerint nem ritka. Valószínű, hogy a saját két esetünk kisebb a valós számnál, miután szerológiai szűrést nem végeztünk.

Krónikus pancreatitisre utaló ductalis eltérések nem ritkák IBD-ben, de a valódi pancreatitis ritka (1). A táblázatban szereplő két akut pancreatitis azathioprin szedéséhez társult.

Összefoglalóan: az IBD lefolyása során előforduló extraintestinalis manifestációk csaknem valamennyi szervet érinthetik. Jelentősebb, bélen kívüli



tünet megjelenésére a betegek legalább egyötödében számíthatunk. Ez az arány megfelel a nyugati országokban észlelt gyakoriságnak, ugyanakkor rávilágít arra, hogy a gondozás során megkülönböztetett figyelmet kell fordítani az extraintestinalis tünetek keresésére és kezelésére is.

**Köszönetnyilvánítás:** A szerzők köszönetet mondanak dr. Erdélyi Zsuzsannának, dr. Horváth Ágnesnek, dr. Mester Gábornak (Veszprém), dr. Molnár Csabának (Ajka), dr. Balogh Mihálynak (Pápa), dr. Szipőcs Istvánnak az adatok összegyűjtésében dr. Győri Józsefnek a képi dokumentációban nyújtott segítségéért, és Deményi Péternének technikai segítségéért.

**IRODALOM:** 1. *Barthel, M., Hastier, P., Bernard, J. P. és mtsai:* Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 2141-2148. – 2. *Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P. és mtsai:* The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 1116-1122. – 3. *Chapman, R.:* Hepatobiliary disease. In *Inflammatory bowel diseases*. 3rd. ed. Szerk.: Allan, R. N., Rhodes, J. M., Hanauer, S. B. Churchill Livingstone, New York, 1997, 637-646. old. – 4. *Farmer, R. G., Whelan, G., Fazio, V. W.:* Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1985, 88, 1818-1825. – 5. *Fiocchi, C.:* Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 1998, 115, 182-205. – 6. *Grant, A., Lator, P. F., Salmi, M. és mtsai:* Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet*, 2002, 359, 150-157. – 7. *Greenstein, A. J., Janowitz, H. D., Sachar, D. B.:* The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine*, 1976, 55, 401-412. – 8. *Guedon, C., Le Cam-Duchez, V., Lalaude, O. és mtsai:* Prothrombotic inherited abnormalities other than factor V Leiden mutation do not play role in venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 1448-1454. – 9. *Latkany, P. A., Jabs, D. A.:* Ocular manifestations on inflammatory bowel disease. In *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. Szerk.: Bayless, T. M., Hanauer, S. B. Decker, B. C., Decker, Hamilton, 2001, 275-277. old. – 10. *Lee, Y. M., Kaplan, M. M.:* Management of primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, 528-534. – 11. *Liebman, H. A., Kashani, N., Stherland, D. és mtsai:* The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1998, 115, 830-834. – 12. *Loftus, E. V., Sandborn, W. J., Tremaine W. J. és mtsai:* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 1996, 110, 431-440. – 13. *Monsen, U., Sorstad, J., Hellers, G. és mtsai:* Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am. J. Gastroenterol.*, 1990, 85, 711-716. – 14. *Nemesánszky, E.:* Az IBD hepatológiai manifesztációi. In *Az IBD extraintestinalis manifesztációi*. Szerk.: Kovács, Á. Medicom, Budapest, 2000, 41-48. old. – 15. *Noussari, H. C., Provost, T. T., Anhalt, G. J.:* Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. In *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. Szerk.: Bayless, T. M., Hanauer, S. B. Decker Inc., Hamilton, 2001. 271-274. old. – 16. *Orchard, T.:* Arthritis associated with inflammatory bowel disease. In *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. Szerk.: Bayless, T. M., Hanauer, S. B. Decker Inc., Hamilton, 2001, 279-282. old. – 17. *Orchard, T. R., Chua, C. N., Ahmad, T. és mtsai:* Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*, 2002, 123, 714-718. – 18. *Orchard, T. R., Wordsworth, B. P., Jewell, D. P.:* Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998, 42, 387-391. – 19. *Pardi, D. S., Tremaine, W. J., Sandborn, W. J. és mtsai:* Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 504-514. – 20. *Rankin, G. B., Watts, H. D., Melnyk, C. S. és mtsai.:* The National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 1979, 77, 914-920. – 21. *Rankin, G. B.:* Extraintestinal and systemic ma-

nifestations of inflammatory bowel disease. *Med. Clin. North. Am.* 1990, 74, 39-50. – 22. *Roussomoustakaki, M., Satsangi, J., Welsh, K. és mtsai:* Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1997, 112, 1845-1853. – 23. *Russel, S.:* Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. *Ann. Int. Med.*, 1977, 86, 820-821. – 24. *Udvardi M., Altorjai I., Palatka K.:* A gyulladásoos bélbetegségek hematológiai vonatkozásai. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 883-886. – 25. *Weiss, A., Mayer, L.:* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In *Inflammatory bowel diseases*. 3rd. ed. Szerk.: Allan, R. N., Rhodes, J. M., Hanauer, S. B. Churchill Livingstone, New York., 1997, 623-636. old.

(Lakatos László dr., Veszprém, Kórház u.1. 8200  
e-mail: lakatosvmkgastro@hotmail.com)

*„A penicillint senki sem találta fel,  
mert végtelen idő előtt a természet és egy bizonyos  
penész már előállította...  
Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát,  
csupán felhívtam rá az emberek figyelmét  
és nevet adtam neki.”*

Alexander Fleming

**Eladó a Bp. XIII. Kerületi  
Önkormányzat tulajdonában lévő  
– Újlipótvárosi –  
XIII., Balzac u. 37. I. emeleti  
(volt anyakönyvi hivatal) irodahelyiségei.**

*Felhasználható irodai tevékenységre, orvosi  
rendelőnek, kis létszámú oktatási célra.  
Helyiségek: házasságkötő terem, 3 db irodahelyiség,  
előszoba, közlekedő, 2 db WC.*

**Összesen: 160 m<sup>2</sup>.**

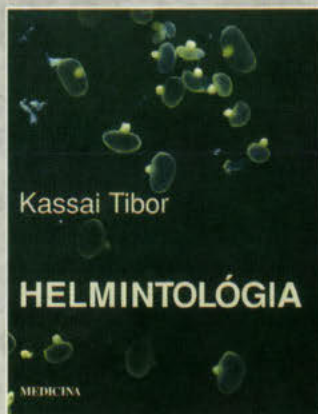
**Eladási ár: 250 000 Ft/m<sup>2</sup> + áfa.**

*Helyiségek megtekintése időpont egyeztetés  
szerint.*

**További információt és részletes dokumentációt az Angyalföldi Vagyongkezelő Rt.-nél lehet kapni (Budapest XIII., Béke út 65. I. em. 107.): Asztalos József,  
telefon: 450-3123, 450-3125.**



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



**Kassai Tibor**

## **Helmintológia**

**Az állatok és az ember féregélesztők okozta bántalmai**

A könyv felöleli és szigorú rendszerbe állítva tárgyalja a helmintológia szinte teljes ismeretanyagát, és nélkülözhetetlen forrásműként szolgál az e témában érintett humán- és állatorvosoknak; különösen az epidemiológusoknak, higiénikusoknak, belgyógyászoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, biológusoknak, környezetvédelmi és gyógyszerfejlesztési tevékenységet végzőknek. A kutatóknak éppúgy, mint a környezet- és népegészségügyben döntést hozóknak. Szakmai alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

*Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft*

**Kathryn M. Lewis**

## **Az EKG alkalmazásának zsebkönyve**

**Szerkesztette: Kathleen Handel**

**Fordította: Jancsó Ágnes**

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmia felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza azokat az elengedhetetlen ismereteket, amelyek szükségesek a felszíni és a 12-elvezetéses EKG-n az arrhythmia és a kóros eltérések gyors felismeréséhez. A könyv következetesen egységes felépítése és fogalmazása segíti a gyors tájékozódást. A szerzők vizsgálják és magyarázzák az EKG-görbéket és a 12-elvezetéses EKG-t, felsorolják a jellegzetességeket, a lehetséges patofiziológiát, a valószínű mechanizmust és okokat, valamint klinikai jelentőségüket. Felsorolják a javasolt beavatkozásokat és bemutatnak példákat.

*Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 Ft*



**MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.**

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



# A szülésindukció gyakorlata és eredményei

Csorba Roland dr., Aranyosi János dr., Juhász Gábor dr., Zatik János dr. és Major Tamás dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)

**Bevezetés:** Az elmúlt években az intrauterin diagnosztika fejlődésének és a javuló neonatológiai ellátásnak köszönhetően a szülésindukciók aránya a fejlett országokban emelkedett. A magzati állapotdiagnosztika fejlődése lehetővé tette az intrauterin veszélyállapotok korai felismerését, a rendelkezésünkre álló korszerű készítmények pedig az esetek többségében lehetővé teszik a terhesség befejezését hüvelyi úton. **Betegek:** A szerzők a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1996. január 1. és 2000. december 31. között lezajlott 13 312 szülés közül 795 esetben (5,97%) elvégzett szülésindukció eredményeit, adatait elemzik. **Eredmények:** Elektív császármetszést végeztek 81 esetben, míg 714 alkalommal hüvelyi szülésindukció történt, mely 494 spontán szüléssel zárult. Az összes szülésindukcióra vonatkoztatott császármetszés-frekvencia 33,3% volt. **Következtetések:** A tényeken alapuló orvoslás eredményei birtokában részletesen tárgyalják a szülésindukció indikációját és módját. Napjainkban a méhszájérlelést elsősegítő prosztaglandinkészítmények alkalmazásával a császármetszések száma még ebben a magas rizikójú csoportban is alacsonyan tartható.

**Kulcsszavak:** magzati állapotdiagnosztika, szülésindukció, cervixérlelés

**Current clinical practice and results of labor induction. Introduction:** The role of labor induction has been gradually increasing in the last decade all over Europe due to the early detection of fetal jeopardy, improvement of neonatal therapy and availability of cervical ripening agents. Success rate of vaginal delivery depends on maternal, fetal condition and cervical status. **Patients:** Authors report the outcome of 795 labor inductions during the period from 1996 to 2000 at the Department of Obstetrics and Gynecology at the University of Debrecen, Hungary. Preinduction cervical ripening and induction method was based on Bishop score and clinical situation. **Results:** The rate of induced labor was 5.97% out of 13 312 consecutive deliveries. The outcome of induction is discussed in details. The caesarean section rate after induction of vaginal delivery was 25% in this high risk group, and 33,3% among the total number of inductions. **Conclusions:** The clinical application of prostaglandins for cervical ripening among high risk pregnant women facilitates the decision of labor induction and provides a favourable rate of vaginal deliveries.

**Key words:** fetal well being, labor induction, cervical ripening

Az intrauterin diagnosztika fejlődésével egyre több módszer áll rendelkezésünkre a magzat méhen belüli állapotának megítélésére, ugyanakkor veszélyállapot esetén továbbra is egyetlen széles körben alkalmazott terápiás lehetőségünk van: a terhesség befejezése. Ennek időpontjának meghatározása azonban sokszor nem egyértelmű a rendelkezésünkre álló klinikai adatok alapján. A szülésindukció aránya a fejlett országokban az elmúlt években fokozatosan emelkedett, amiben több tényező játszott szerepet: a magzati állapotdiagnosztika fejlődése mellett a javuló neonatológiai ellátás és a korszerű – a méhszáj érését elősegítő – készítmények széleskörű elterjedése (21).

A terhesség befejezése indokolt lehet magzati (retardáció, magzati oxigénhiány), ritkábban anyai (súlyos praeclampsia) veszélyállapot esetén és összetett indikáció alapján. Ez utóbbinak típusos esete a praeclampsiahoz társuló súlyos intrauterin retardáció. A terhesség terminálása előtt számos körülményt kell mérlegelnünk: a gestációs kor, a magzati tüdőérettség, az anyai és magzati állapot, a cervixstatus befolyásolja döntésünket. Előbbiek az indukció időpontjában, utóbbi annak módjában alapvetően meghatározó.

## Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1996. január 1. és 2000. december 31. között lezajlott 13 312 szülés adatainak feldolgozása alapján vizsgáltuk a szülésindukció gyakoriságát. Azon terhességek adatait elemeztük, amelyekben anyai, magzati vagy összetett indikáció alapján magas szintű konzultációt követően a terhesség befejezését határoztuk el, a várandós anya részletes felvilágosítását és beleegyezését követően. Nem tekintettük szülésindukciónak, így tanulmányunkban nem vizsgáltuk az idő előtti burokrepedés miatt szükségessé vált méhszájérlelést és fájáskeltést. Részletesen elemeztük a terhesség terminálásának indokát, a szülésindukció módját. A cervix állapotát a nemzetközileg elfogadott Bishop-pontszám alapján jellemeztük (1. táblázat). Az indukció első lépéseként igen kedvezőtlen méhszájstatus (Bishop < 5) esetén intracervicalis prosztaglandin gélt alkalmaztunk. Az előzetesen 4 °C-on tárolt 0,5 mg dinoprostone (Prepidil) gélt szobahőmérsékletre melegítve helyeztük fel a cervixbe. A felhelyezést követően 30 percig folyamatosan regisztráltuk a méhtevékenységet és a magzati szívütemkedést. Kedvezőbb, de szülemegindítás szempontjából nem optimális cervix esetén (5 < Bishop < 9) a hátsó boltozatba felhelyezett 3 mg dinoprostone (Prostin) hüvelytablet-



1. táblázat: Bishop-pontszám

Vizsgált paraméter	0 pont	1 pont	2 pont	3 pont
Méhszáj tágassága (cm)	0	1-2	3-4	> 5
Nyakcsatorna kifejtettség (%)	0-30	40-50	60-70	> 80
A cervix helyzete	hátról	középen	elől	
A cervix állománya	tömött	közepes	felpuhult	
Koponya helyzete az interspinalis síkhoz (cm)	-3	-2	-1	> 1

tát alkalmaztunk. Felhelyezést követően a hiperstimuláció és a magzati distressz felismerésére hasonló módszerrel ellenőriztük a méhtevékenységet és a magzati szív-működést. Kedvező méhszájstatus (Bishop > 8) esetén, illetve proszttaglandinos cervixérlelést követően 3-6 órával burokrepesztést végeztünk, majd szükség esetén oxytocin cseppinfúziót alkalmaztunk (5 NE Oxytocin 500 ml Salina infúzióban) 25 ml/h kezdő adagban. A szülészeti adatbázis alapján vizsgáltuk az indukció lefolyását, eredményességét, kimenetelét, a műtétes szülésbefejezések arányát, indokait.

## Eredmények

A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1996. január 1. és 2000. december 31. között lezajlott 13 312 szülés közül 795 esetben (5,97%) történt szülésindukció. A vizsgált ötéves periódusban az indukció aránya érdemben nem változott (5,2 és 6,1% között). A terhesség terminálását leggyakrabban magzati veszélyállapot, fenyegető intrauterin asphyxia tette szükségessé (2. táblázat). Összetett indikációként leggyakrabban fenyegető vagy igazolható hypoxia és praeclampsia együttes fennállása szerepelt. Az indukció időpontjában az átlagos gestatiós kor 38 hét 4 nap (34-42 hét) volt. A terhesség terminálására elektív császármetszést vé-

geztünk 81 esetben, míg 714 alkalommal hüvelyi szülésindukció történt. Az elektív császármetszés elvégzését közvetlen magzati veszélyállapotra utaló adatok (pl. tartós bradycardia), vagy hüvelyi szülést kizáró egyéb tényező (pl. előlfekvő lepény, harántfekvés) egyidejű jelenléte tette indokolttá. Önmagában a kedvezőtlen méhszájstatus nem zárta ki a vaginalis indukciót, így döntő többségben (89,9%-ban) hüvelyi szülésindukció történt, az alkalmazott módszert a 3. táblázatban tüntettük fel. A proszttaglandinos cervixérlelést a korábban leírtaknak megfelelően a Bishop-pontszámától függően alkalmaztuk. A hüvelyi szülésindukció kimenetelét és a másodlagos császármetszések fő indikációját a 4. táblázatban elemezzük. A császármetszés-frekvencia az összes indukcióra vonatkoztatva 33,3%, míg a 714 hüvelyi szülésindukció esetén 25%.

A vizsgált időszakban a DEOEC Női Klinikán az összes szülésre számított császármetszés-frekvencia 16,3% volt. A hüvelyi szülésindukciót követő császármetszések többségét (70,6%) magzati distressz miatt kényszerültünk elvégezni. A sikertelen hüvelyi szülésindukciót jelentő renyhe méhtevékenység 8,6%-ban szerepelt a császármetszés indikációjaként, ami alapján az összes hüvelyi szülemegindítás mindössze 2,24%-ban volt eredménytelen az indukció. A közel 2%-ában észlelt köldökzsinór-előesés ugyanakkor felhívja a figyelmet az indukció egyéb veszélyeire is.

2. táblázat: Szülésindukció (n = 795) okai

Ok	Esetszám
Magzati	599
Distress	480
Méhen belüli elhalás	54
Fejlődési rendellenesség	44
Túlhordás	21
Anyai	59
Anyai és magzati	137

3. táblázat: Szülésindukció (n = 795) módja

Módszer	Esetszám
Elektív császármetszés	81
Prosztaglandin	42
Prosztaglandin + burokrepesztés	69
Prosztaglandin + oxytocin	58
Prosztaglandin + burokrepesztés + oxytocin	390
Burokrepesztés	11
Burokrepesztés + oxytocin	144

4. táblázat: Hüvelyi szülésindukciók (n = 714) kimenetele

Kimenetel	Esetszám
Spontán hüvelyi szülés	494
Vákuum extrakció	36
Császármetszés	184
Magzati distressz	130
Fájdágyengeség	16
Lepényleválás	4
Beilleszkedési zavar	9
Köldökzsinór előesés	14
Egyéb	11

## Megbeszélés

A fejlett országokban a szülésindukció mind gyakrabban alkalmazott szülészeti beavatkozás, az USA-ban gyakorisága 1990 és 1998 között 9,5%-ról 19,4%-ra emelkedett, de egyes intézetekben a 20%-ot is meg-



haladja (18, 20). A terhesség terminálása általában a szülészeti status gondos, általában többszörös vizsgálattal és konzultációval megerősített elemzésén alapul, abszolút javallatról jóval ritkábban beszélhetünk. Harmadik trimeszterbeli méhen belüli elhalás a szülésindukció abszolút javallata, akut szülészeti veszélyállapotok bizonyos eseteiben (korai lepényleválás) ugyancsak a terhesség azonnali terminálása indokolt császármetszés útján. Az esetek többségében azonban a klinikai kép értékelése alapján döntünk a szülemegindítás időpontjáról. Szülésindukció esetén két szempontot kell gondosan mérlegelni: a terhesség terminálásának indokát és az indukció módját.

A nemzetközi irodalomból származó adatok tudományos igényű összehasonlítása fenyegető intrauterin veszélyállapot esetén elvégzett szülésindukciónál igen nehezen megoldható, mivel az ellenőrzéshez használatos módszerek, azok alkalmazásának gyakorisága rendkívül eltérő az egyes intézményekben (12). Ehhez járul a tesztek eredményének nem egységes értékelése. Bár a magzat oxigénellátásának pontos megítélésére jelenleg még nincs a klinikai gyakorlatban alkalmazható módszerünk, egyre több lehetőségünk van az esetleges veszélyállapotok felismerésére. A magzatmozgások számolása, a szív működés regisztrálása: a „non-stress” teszt, a terheléses tesztek, a lepény érettségéről és a magzatvíz mennyiségéről is tájékoztató biofizikai profil mellett az elmúlt években az uteroplacentaris és magzati keringés paramétereiről tájékoztató Doppler-ultrahangvizsgálat jelenti az esetleges magzati hypoxia igazolásának korszerű módszerét (1). Fenyegető intrauterin veszélyállapotok esetén érett magzat mellett logikus döntés a terhesség terminálása. Az ellenőrző teszt pozitivitása azonban még látszólag egyértelmű esetekben sem egységes a nemzetközi irodalomban. Oligohydramnion diagnózisát képezheti például 1 cm-nél kisebb magzatvízréteg, 2 cm-nél kisebb magzatvízréteg, vagy a méh négy kvadránsában mért legnagyobb magzatvízseb 8 alatti összege. Érthetően a különböző indokok alapján végzett szülészeti beavatkozások perinatalis mortalitásra és morbiditásra kifejtett hatását nehéz összehasonlítani.

Még inkább összetett a kép, ha anyai vagy magzati indikáció alapján a terminálásra nem kiviselt terhesség esetén kényszerülünk. Ilyenkor a szülésindukció perinatalis eredményekre kifejtett hatását lényegesen befolyásolja a koraszülöttséggel járó szövődmények jelentkezése. A gestatiós kor és az ellenőrző teszt pozitivitásának mértéke alapján sokszor nehéz klinikai döntés a terhesség befejezésének időzítése. Veszélyállapot esetén a várokozás hypoxiás agyi károsodáshoz vezethet (6), túl korai indukció viszont a koraszüléssel járó kockázatok indokolatlan vállalását jelentheti. Amennyiben Doppler-keringésvizsgálat alapján a magzati hypoxia egyértelmű, a néhány napos várokozás, illetve az azonnali terminálás esetén a perinatalis mortalitás között nincs különbség (7), a kétéves neurológiai továbbkövetés eredményei jelenleg még nem ismertek.

A túlfordást hagyományosan a kedvezőtlen perinatalis kimenetel rizikófaktorának tekintik (15). A korszerű magzati diagnosztikai módszerek bevezetése előtt a túlfordás mellett 2–4-szer gyakoribb volt a

perinatalis mortalitás és a magzati distressz előfordulása. Ezekben az esetekben a terhesség megfelelő időben végzett terminálása hatásosan csökkenthette a perinatalis szövődményeket (14). A magzati állapotdiagnosztika fejlődésével a terhesség befejezésének indikációja sokkal inkább a tesztek pozitív eredményén, mintsem a terminustúllépésen alapult. Egyes adatok szerint azonban a negatív teszteredmények ellenére túlfordás esetén gyakrabban fordul elő meconiumaspiráció, macrosomia, szülés alatti magzati distressz (5). A fejlett országokban ugyanakkor a perinatalis morbiditás, s különösen a perinatalis mortalitás olyan alacsony, hogy csak igen nagy esetszámú, prospektív randomizált tanulmányok igazolhatták terminustúllépés esetén az indukció, vagy a várokozás előnyét. A nagyszámú klinikai tanulmány metaanalízise alapján a betöltött 42. terhességi héten végzett szülésindukció csökkenti a perinatalis mortalitást. A terhességi kor pontos meghatározásában, így a túlfordás megítélésében fontos szerepe van a kora terhességi ultrahangvizsgálatnak (4).

Nagy magzat esetén (4000 g születési súly felett) a magzati érettség elérése után elvégzett szülésindukció megelőzi a további magzati növekedést, ezáltal elméletileg csökkenti a relatív téraránytalanság miatt végzett császármetszés arányát, a vállak elakadását, s az emiatt kialakuló plexus brachialis sérüléseket. Gyakorlati nehézséget okoz a pontos magzati súlybecslés, s egyelőre hiányoznak a meggyőző adatok a szövődmények számának csökkenéséről is. A macrosomia felismerésében hasznos lehet a magzati háskörfogat mérése, és annak a magzati fejkörfogattal való összehasonlítása. Az 1,4 cm-t meghaladó különbség a vállak elakadásának veszélyét jelentheti (11). Randomizált tanulmányok eddigi eredményei alapján a szülésindukció nem diabeteses macrosomia esetén nem csökkenti a császármetszés gyakoriságát, illetve a vállak elakadását (10). Conway és munkatársainak felmérésében ritkább a vállak elakadása, emelkedett viszont a császármetszéssel befejezett születek száma (3). A szülési sérülések kivédésével kapcsolatban nagy esetszámú további tanulmányok szükségesek, ezek részben szervezés alatti állnak. A megelőzés szempontjából hangsúlyozni kell a vállak elakadására hajlamosító egyéb tényezők (anyai diabetes, obesitas, szülésbefejező műtétek) ismeretének fontosságát (9).

A szülemegindítás egyéb indikációit illetően nem történtek kellő számban randomizált kontrollált klinikai tanulmányok, így az indukció hatása a költségekre, a szülés alatti beavatkozásokra (epiduralis érzéstelenítés, műtétes szülésbefejezés stb.), a perinatalis mortalitásra és morbiditásra nem ítéhető meg biztonsággal.

A méhszájérlelés korszerű módszereinek elérhetősége előtt a szülésindukció sikerét döntően befolyásolta a cervixstatus. Az éretlen méhszájnál elvégzett indukciónál gyakran vált szükségessé műtétes szülésbefejezés. Alapvető változást hozott a prostaglandin- (PG-) készítmények megjelenése és szülészeti alkalmazása.

Kedvező méhszájstatus esetén a szülésindukció klasszikus módszereivel (burok alsó pólusának leválasztása, burokprepszés, oxitocinos infúzió) is kedvező



eredményeket érünk el. Éretlen cervix mellett azonban a hagyományos módszerek sokszor sikertelenek. Burokrepesztést követően 7 feletti Bishop-pontszámánál egyéb beavatkozás nélkül a szülések 94%-a lezajlik 24 órán belül, míg ez az arány 7 alatti pontszám esetén csupán 40%. Oxitocin alkalmazása az indukció eredményességét növeli, azonban éretlen méhszájstatus mellett a sikertelen indukció közel 20% (2).

A proszttaglandinkészítményeket a hetvenes évek eleje óta használják méhszájérelésre. Alkalmazásuk után kedvezőbbé válik a Bishop-pontszám, az uterus contractilitása (13). Az alkalmazott PGE<sub>2</sub> fellazítja a cervix állományában lévő kollagénszálak közötti glikoz-aminoglikán kötéseket, endogén és exogén oxitocinnal szemben érzékennyé teszi a myometriomot, emeli az oxitocinreceptorok számát, indukálja az endogén PGF<sub>2α</sub>-szintézist. Számos tanulmány igazolta a PG-készítmények hatásosságát placebo-kontrollált randomizált tanulmányokban is (17), az optimális alkalmazási mód azonban sokáig kérdéses volt. Az intravénás alkalmazás mellett észlelt gyakori hiperstimuláció és a per os adagolás mellett jelentkező gastrointestinalis mellékhatások miatt a lokális alkalmazás terjedt el a klinikai gyakorlatban. Az intracervicalis alkalmazás a kifejezetten éretlen cervix esetén kedvezőbb, egyébként a intravaginalis tabletta ajánlható (19). A proszttaglandinos méhszájérelés bevezetése óta a sikertelen indukciók aránya jelentősen, csaknem tizedére csökkent (8).

A korszerű szülésindukció lehetővé teszi a perinatalis mortalitás és morbiditás csökkenését, továbbá javítja a szülészeti ellátás színvonalát. Megfelelő alkalmazásához azonban ismernünk kell a randomizált klinikai tanulmányok eredményeit, a méhszájérelés és a fájáskeltés bizonyítékokon alapuló leghatásosabb módszereit. Az éretlen cervix esetén elvégzett proszttaglandinos méhszájérelés lehetővé teszi a burokrepesztés kedvezőbb időzítését, csökkentve a sikertelen indukciók arányát, alacsonyan tartva a császármetszés-frekvenciát még ebben a magas rizikójú csoportban is. Az indukció klinikai alkalmazása kapcsán időt kell fordítanunk a terhes megfelelő felvilágosítására, a várakozás és az indukció előnyei-  
nek, esetleges hátrányainak ismertetésére.

**IRODALOM:** 1. Aranyosi J., Zatik J., Juhász A. G. és mtsai: A Doppler-ultrahangvizsgálat helye a magzati hypoxia igazolásában. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2735-2740. – 2. Busowski, J. D., Parsons, M. T.: Amniotomy to induce labor. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1995, 38, 246-258. – 3. Conway, D. L., Langer, O.: Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, 922-925. – 4. Crowley, P.: Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Library, Issue 4*, 2002. Oxford: Update Software. – 5. DeVoe, L. D., Sholl, J. S.: Postdates pregnancy. *J. Reprod. Med.*, 1983, 28, 576-580. – 6. Gaudier, F. L., Goldenberger, R. L., Nelson, K. G. és mtsai: Acid base status and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 170, 48-53. – 7. GRIT Study Group: A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *British. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, 109, in press. – 8. Hales, K. A., Rayburn, W. F., Turnbull, G. L. és mtsai: Double-blind comparison of intracervical and intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and induction of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 170, 1087-1091. – 9. Iffy L.: A vállak elakadása szülésnél. *Magyar Nőorv. L.*, 1993, 56, 13-18. – 10. Irion, O., Boulvain, M.: Induction of labour for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Library, Issue.*, 4, 2002. Oxford: Update Software. – 11. Jazayeri, A., Heffron, J. A., Phillips, R.: Macrosomia prediction using ultrasound fetal abdominal circumference of 35 cm or more. *Obstet. Gynecol.*, 1999, 93, 523-526. – 12. Juhász A. G., Aranyosi J., Zatik J. és mtsai: Terhesgondozás harmadik trimeszterbeli alacsony kockázatú terhességekben – európai felmérés. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2241-2245. – 13. Kerise, M. J. N. C., Van Oppen, A. C. C.: Preparing the cervix for induction of labour. In *Effective care in pregnancy and childbirth*. Szerk.: Chalmers, E., Keirse, M. Oxford Univ Press, London, 1989. – 14. Lampé, L. G.: Indications for induction of labour. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996, 65, 71-73. – 15. McClure-Browne, J. C.: Postmaturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 85, 573-582. – 16. Osváth P., Smid I.: Tapasztalataink Prepidil (dinoprostone) géllal végzett cervixérelésekkel, magas műteti kockázatú terhességekben. *Magyar Nőorv. L.* 1996, 59, 263-266. – 17. Rayburn, W.: Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 160, 529-535. – 18. Rayburn, W. F., Zhang, J.: Rising rates of labor induction: present concerns and future strategies. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100, 164-167. – 19. Ulmsten, U., Ekman, G., Belfrage, P. és mtsai: Intracervical versus intravaginal PGE2 for induction of labor at term in patients with unfavorable cervix. *Arch. Gynecol.*, 1985, 236, 243-248. – 20. Yeast, J. D., Jones, A., Poskin, M.: Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 180, 628-633. – 21. Zhang, J., Yancey, M. K., Henderson, C. E.: National trends in labor induction, 1989-1998. *J. Reprod. Med.*, 2002, 47, 120-124.

(Csorba Roland dr., Debrecen, Pf. 37. 4012)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*

Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ban mi várható.

Látogassa folyamatosan a

[www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)

oldalunkat.



## A hyperhomocysteinaemia és következményeinek népegészségügyi szintű korlátozása

Czeizel Endre dr.<sup>1</sup> és Kalina Ákos dr.<sup>2</sup>

Az Örökletes Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány (tudományos igazgató: Czeizel Endre dr.)<sup>1</sup>  
MÁV Kórház Kardiológiai Osztály (főorvos: Szabóki Ferenc dr.)<sup>2</sup>

A hyperhomocysteinaemia kóroki szerepe bebizonyosodott az anencephalia-spina bifida aperta kóreredetében. Emiatt 1998. január 1-je óta kötelező a liszt folsavval történő dúsítása az USA-ban, és 1998. augusztus 20-a óta forgalmazzák Magyarországon a folsavval, B<sub>6</sub>- és B<sub>12</sub>-vitaminokkal dúsított kenyeret. A magyarországi kutatások a szív és húgyúti fejlődési rendellenesség részleges megelőzhetőségét is igazolták a folsavtartalmú mikroelemkombinációval, amit azután több külföldi vizsgálat megerősített. Az újabb kutatási eredmények szerint a hyperhomocysteinaemia független kóroki tényező az érrendszeri betegség létrejöttében, így szerepet játszik a szívinfarktus, agyi érkatasztrófák, mélyvénás thrombosisok és terhesség alatt a lepény érrendszerével kapcsolatos szövődmények kóreredetében. Ezentúl az időskori szellemi hanyatlás és daganatok kialakulásában is igazolták ártalmasságát. A hyperhomocysteinaemia csökkenthető, illetve megelőzhető négy B-vitamin: B<sub>11</sub>- (folát-folsav), B<sub>12</sub>- (kobalamin), B<sub>2</sub>- (riboflavin) és B<sub>6</sub>- vitamin (piridoxin) bevitelével. Népegészségügyi szinten ezeknek a vízoldékony vitaminoknak biztosítása leghatékonyabban a liszt vitamindúsításával érhető el. E program esetleges mellékhatásai kizárhatók, kivitelezése nem túlságosan költséges, az eddigi USA-beli és kanadai tapasztalatok alapján hatékonysága pedig bizonyítottnak tekinthető. Így sürgős szükség van e népegészségügyi szintű megelőzési program hazai bevezetésére.

**Kulcsszavak:** hyperhomocysteinemia, anencephalia-spina bifida, szív- és húgyúti fejlődési rendellenességek, érbetegségek, szellemi hanyatlás, rosszindulatú daganatok, B<sub>11</sub>-vitamin (folát-folsav), B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>- és B<sub>12</sub>-vitamin, liszt vitamindúsítása

**Community control of hyperhomocysteinemia and hyperhomocysteinemia-related disorders.** The etiological role of hyperhomocysteinemia in the origin of neural-tube defects was proved, therefore a mandatory flour folic acid fortification program was introduced in the USA since January 1, 1998. In Hungary one kind of breads was fortified with folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub>. The Hungarian randomised controlled trials of periconceptional folic acid containing micronutrient-combination supplementation also indicated a reduction in the occurrence of congenital cardiovascular malformations, urinary tract's defects and congenital limb deficiencies and these findings were confirmed by US teams. Recent studies showed a positive association between cardiovascular diseases and hyperhomocysteinemia as well, thus it is considered as an independent etiological factor in the pathogenesis of ischemic heart diseases, stroke, deep vein thrombosis, in addition of vascular diseases in the placenta during pregnancy. Other studies showed that hyperhomocysteinemia is more prevalent in demented patients and in persons with impaired cognitive performance. Some association was also found between hyperhomocysteinemia and cancers (e.g. colon). There is strong evidence that four vitamins B, such as vitamin B<sub>11</sub> (folate-folic acid), vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub> and B<sub>6</sub> can reduce the level of serum homocysteine and subsequently neural-tube defects. In addition the results of intervention studies indicated a protective effect of folic acid and other vitamins B for some other congenital abnormalities, cardiovascular diseases, senile dementia and cancers. The flour fortification with these water-soluble vitamins B is appropriate for an effective public health program for the primary prevention of these hyperhomocysteinemia-related disorders. There is no real risk for side effects on the basis of available US, Canadian and Hungarian experiences. In conclusion an urgent task is to introduce a mandatory flour fortification program in Hungary.

**Key words:** hyperhomocysteinemia, neural-tube defect, cardiac and urinary tract's defects, vascular diseases, senile dementia, cancers, vitamin B<sub>11</sub> (folate-folic acid), vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, flour fortification with vitamins B

2002-ben több olyan WHO szakértői értekezleten és tudományos konferencián vettünk részt, ahol a hyperhomocysteinaemia (Hhc) népegészségügyi

megelőzhetősége volt a fő téma. A liszt folsavval történő kötelező dúsítási programok sikeressége az USA-ban (39, 40), Kanadában (61) és Chilében (32)



igazolást nyert. Ráadásul a várható haszon spektruma is kibővült. Kezdetben ugyanis csak a központi idegrendszer gyakori congenitalis abnormitásainak (CA-knak): az anencephaliának és a spina bifida apertának (együttes nemzetközi rövidítésük NTD) elsődleges megelőzése volt a cél. Újabban azonban ez kiegészült néhány más CA- val (pl. a cardiovascularis CA-kal), és a legfőbb haláloknak számító cardiovascularis betegségekkel.

Az emberek egészséges életmódra történő rávezése nehéz és hosszú időt igénylő feladat, amelyről semmiképpen sem mondhatunk le. Most azonban egy olyan olcsó és veszélytelen megelőzési módszer alkalmazására nyílik mód, amely közösségi szinten járulhatna hozzá a magyar lakosság egészségvédelméhez. Az idő nálunk is megérett a cselekvésre. Felelős nemzetközi intézmények (mint pl. a WHO) és szakemberek (58) az e téren megmutatkozó késlekedést látva már az egészségügy vezetőinek személyes felelősségét, illetve a közegészségügy hibás gyakorlatát (ún. malpractice-t) is felvetették. A jelenlegi kormány elkötelezte magát a liszt B-vitaminokkal történő dúsítása mellett (17).

E tanulmányunkban a liszt B-vitaminokkal történő dúsításának szakmai indokait, kivitelezésének fontosabb kérdéseit, valamint az esetleges veszélyeket és a várható eredményeket kívánjuk összefoglalni.

## A homocisztein és a hyperhomocysteinaemia

A homociszteint Butz és a Nobel-díjas *du Vigneaud* fedezte fel 1932-ben, amikor a metionint koncentrált savval kezelték (31). E kéntartalmú aminosav nem található meg a természetben előforduló és emberi táplálékul szolgáló fehérjékben, az élő szervezetben is a metionin lebomlásakor keletkezik (1. ábra). A homocisztein plazmaszintje függ az életkortól (az élet folyamán értéke emelkedik) és a nemtől (férfiakban kb. 2  $\mu\text{mol/l}$ -rel magasabb), de számos külső hatás is képes befolyásolni (4). Átlagértéke felnőtt férfiakban 11  $\mu\text{mol/l}$ , nőkben 9  $\mu\text{mol/l}$  körül van, de ezek az értékek semmiképpen sem tekinthetők „normálisnak”. Az újabb vizsgálatok szerint ugyanis a 10  $\mu\text{mol/l}$  feletti szint már fokozott betegségkockázatot jelent, mivel a Hc toxikus hatású. Az egészséggel összeegyeztethető érték tartománynak a 60 év alatti nőkben a 4,5–7,9, férfiakban a 6,3–11,2  $\mu\text{mol/l}$  értéktartomány tekinthető (71). Magyar ko-

**Rövidítések:** C = citozin; CA = congenitalis abnormitás (fejlődési rendellenesség); CI = konfidenciaintervallum; dTMP = dezoxitimidin-monofoszfát; Hc = homocisztein; Hhc = hyperhomocysteinaemia; MTHFR = metilén-tetrahidrofolát-reduktáz; NTD = anencephalia-spina bifida aperta (neural-tube defect); OR = esélyhányados (odds ratio); RCT = randomizált kontrollált vizsgálat; RDA = napi megengedett-ajánlott dózis (recommended daily allowance); TCS = kettős kohorsz vizsgálat; T = timin; WHO = Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

szorúérbetegeknél (életkor: 64,3 + 10,2 év) a plazma átlagos homociszteinszintjét 15,6 + 6,1  $\mu\text{mol/l}$ -nek találták (51), míg egészséges emberekben (életkor 45,0 + 7,8 év) a homociszteinszint 9,6 + 2,7  $\mu\text{mol/l}$ -nek adódott (44).

A homocisztein „méregtelenítésében” a B<sub>6</sub>-vitamin-függő cisztation-béta-szintáz mellett a metioninszintáznak van kulcsszerepe, amely B<sub>12</sub>-vitamin jelenlétében egy metilcsoport hozzáadásával a „toxikus” homociszteint visszaalakítja a szervezet számára „hasznos” metioninná (1. ábra), s ez a metilcsoport adja meg a folát-folsav jelentőségét.

A természetes táplálékokban előforduló poliglutamát folátot *Lucy Wills* (79) angol orvosnő fedezte fel 1931-ben, és ő ezt a B<sub>12</sub>-vitamin ikerpárjának tartotta. Később e vitamin monoglutamát formáját szintetizálták, és folsavnak nevezték el (55). Ugyanazon vitamin két formájáról van szó, ezért helyes lenne ezeket az Európai Unió szakemberei szerint együttesen B<sub>11</sub>-vitaminnak nevezni. Egyrészt ez megfelelne a felfedező elképzelésének, másrészt a szakemberek is jobban megértenék e vitamin kettősségét. (S akkor nem jelenne meg olyan országos módszertani ajánlás, miszerint növelni kell a leendő várandósok táplálék révén történő folsav-bevitelét. A táplálékban ugyanis szemernyi folsav sincs...)

A B<sub>11</sub>-vitamin lebomlásakor keletkező metilcsoport elősorban a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzimnek köszönhető. Az MTHFR működéséért felelős MTHFR gén mutációjaker az e génnek megfelelő DNS-szakasz 677. helyén a citozin (C) helyére timin (T) kerül. Ez a mutáció meglepően gyakori (1. táblázat), a magyarok 11%-a homozygota mutáns, míg 45%-a heterozygota e génmutáció tekintetében (23).

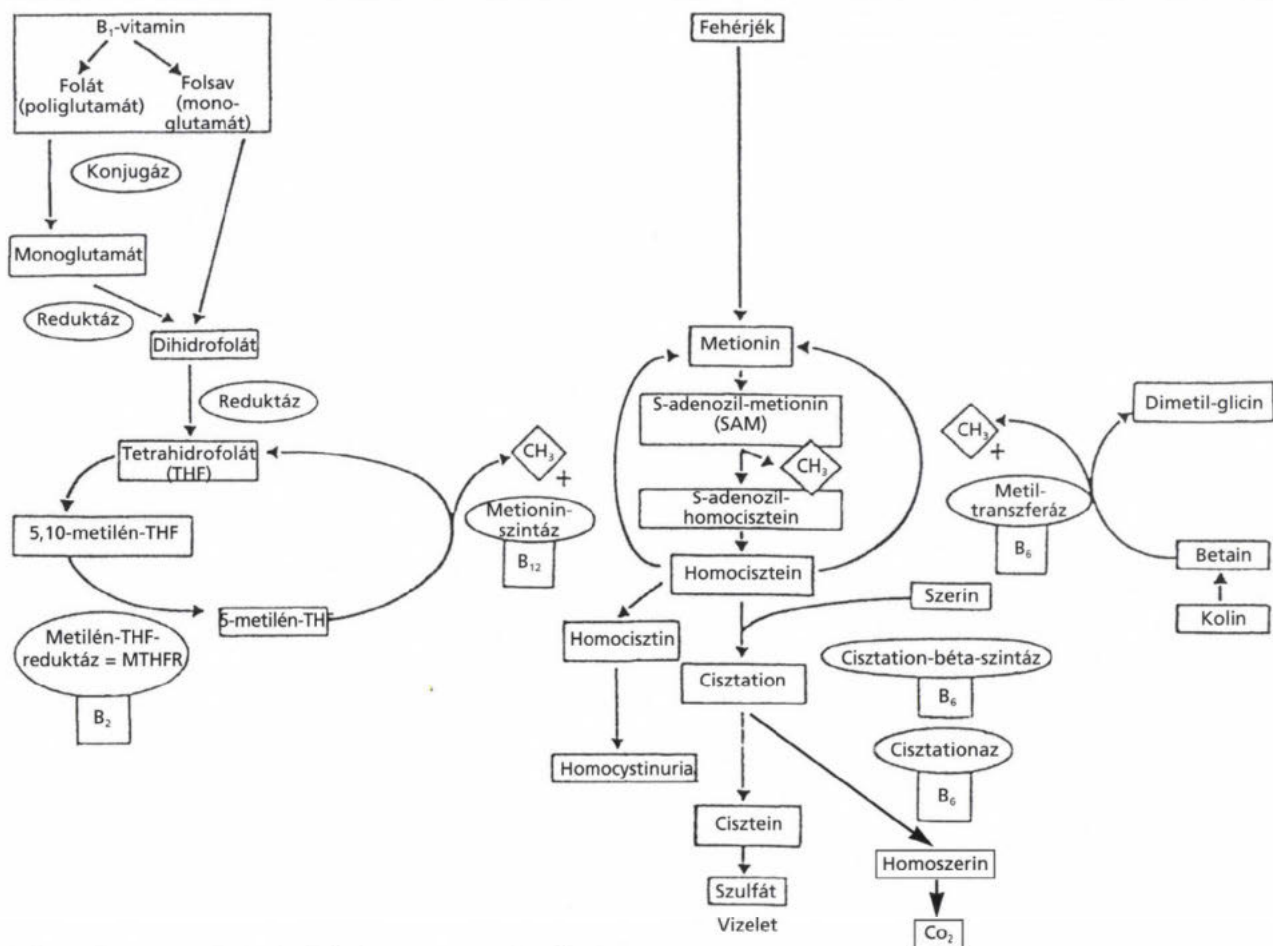
A TT génkombinációban a MTHFR aktivitása jóval alacsonyabb a szokásosnál, ezért nincs elég metilcsoport a homocisztein méregtelenítéséhez, megmagyarázva a Hhc kialakulását.

A B<sub>11</sub>-vitamin metilcsoport-donorsága a homocisztein méregtelenítése mellett számos más életfolyamatban (pl. az onkogének metilációja a karcinogenezisben) is fontos (1). Ezen túl a B<sub>11</sub>-vitamin kulcsszerepet játszik a DNS-szintézisben is, mint a legfontosabb szénatomdonor (4). Az utóbbinak kü-

1. táblázat: Néhány európai ország lakosságának TT génpár (genotípus) és T-allél gyakorisága (57)

Ország	TT génpár (%)	T-allél gyakoriság (%)
Finnország	4,0	25,1
Franciaország (Strasbourg)	11,8	35,7
Hollandia	6,4	27,4
Magyarország	11,1	33,7
Olaszország		
Szicília	20,1	45,3
Campania	26,4	46,0
Veneto	15,3	41,0
Oroszország	7,0	26,9
Spanyolország	11,8	33,9





1. ábra: A homocisztein- és folát-folsavanyagcsere összefüggése

lönösen a magzati fejlődés kritikus időszakában, a fogamzást követő 3. és 8. hét között van meghatározó szerepe, amikor a főbb testformák és szervek kialakulnak.

A B<sub>11</sub>-vitamin hatása a B<sub>2</sub>- és a B<sub>12</sub>-vitaminokkal történő együttműködésben érvényesül. A B<sub>2</sub>-vitamin (riboflavin) a MTHFR kofaktora és a B<sub>12</sub>-vitamin aktivátora. A TT homozigota MTHFR-gén ártalmas hatását különösen a szervezet alacsony riboflavinszintjekor fejt ki, ezért ilyenkor kell a legsúlyosabb Hhc-sel (18 µmol/l körüli) számolni (53). A B<sub>12</sub>-vitamin (kobalamin) egyrészt aktiválja a B<sub>11</sub>-vitamin illetékes anyagcseretermékét a dTMP (deoxitimidin-monofoszfát) szintézishez, amely meghatározó lépés a DNS előállításában. Másrészt a B<sub>12</sub>-vitamin a metioninszintáz kofaktora a homocisztein remetilációjában.

Mindezek alapján érthető meg a homocisztein mérgeztetésének két fő útja: végermekre történő bontása és metioninná történő visszaalakítása. Az előbbiben a B<sub>6</sub>-vitaminnak (piridoxinnak), az utóbbiban a B<sub>11</sub>-, B<sub>2</sub>- és B<sub>12</sub>-vitaminokban van fontos szerepe (1. ábra).

A továbbiakban röviden összefoglaljuk a Hhc szerkeázó – jelenleg ismert, illetve feltételezett – ártalmas hatásait.

## Fejlődési rendellenességek

Smithells (67) angol gyermekgyógyász az NTD kialakulásának társadalmi helyzetétől való függését (szegény szülők gyermekeiben sokkal gyakoribb, mint a gazdagokéban) táplálkozásuk különbözőségével próbálta megmagyarázni, mivel az NTD-s terhesek vérében alacsonyabb folát- (B<sub>11</sub>-vitamin-), riboflavin (B<sub>2</sub>-vitamin-) és C-vitamin-szintet találtak. Ajánlása szerint a táplálkozás során érvényesülő vitaminhiányt, amely a magzati fejlődés kritikus időszakában, a 3. és 8. hét között lehet ártalmas, táplálékkiegészítéssel lehetne orvosolni. A Magyarországon végzett randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálat (RCT) (16), majd az ezt követő kettős kohorsz kontrollált vizsgálat (TCS) (14) igazolta hipotézisét. A fogamzás előtt minimum egy hónapig, majd azt követően 2–3 hónapig Elevit pronatal® (magunk ezt neveztük „magzatvédő vitaminnak”) kiegészítésben részesült 5527 anya magzata-újszülöttje között csak 1 NTD, míg az ilyen kezelésben nem részesült 5447 nő magzatában-újszülöttjében 15 NTD fordult elő (2. táblázat). A 0,8 mg folsavat, valamint B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> és B<sub>12</sub>-vitaminokat tartalmazó készí-



**2. táblázat:** A különböző congenitalis abnormitások előfordulása a két magyar intervenció vizsgálatban a 0,8 mg folsavat tartalmazó mikroelemkombináció alkalmazásakor, illetve ennek hiányában (16, 12, 13, 14)

CA csoport	RCT		RR	TCS		OR
	nem szedte (n = 2391)	szedte (n = 2471)		nem szedte (n = 3056)	szedte (n = 3056)	
NTD	6	0	0,07 (0,04–0,13)	9	1	0,11 (0,01–0,91)
Cardiovascularis CA	20	10	0,42 (0,19–0,98)	50	31	0,60 (0,38–0,96)
Ventricularis septum-defectus	8	2	0,25 (0,11–0,90)	19	5	0,26 (0,09–0,72)
Húgyúti CA-k	9	2	0,21 (0,05–0,99)	19	14	0,71 (0,33–1,50)
Obstruktív CA-k	6	1	–	19	10	–
Vesemedence-ureter átmenet szűkülete	4	0	–	13	2	0,19 (0,04 – 0,86)
Végtaghiányos CA-k	5	1	0,19 (0,03–1,18)	3	1	0,33 (0,01 – 3,71)
Unimelicus (egy végtagos)	4	1	–	3	1	–
Cong. pylorusstenosis	8	2	0,24 (0,05–1,14)	2	0	–
Archasadékok	5	4	0,77 (0,22–2,69)	3	4	1,63 (0,31–2,88)
Ajak + szájpadhasadék	3	4	–	2	3	–
Hátsó szájpadhasadék	2	0	–	1	1	–
Egyéb izolált CA-k	33	22	0,68 (0,38–1,12)	56	49	0,88 (0,52–1,97)
Multiplex CA-k	11	10	1,08 (0,36–1,64)	27	27	0,98 (0,58–1,62)
Down kór	5	2	–	8	8	–
Egyéb	6	8	–	19	19	–
Összesen	97	51	0,51 (0,36 – 0,71)	169	127	0,74 (0,58–0,94)

RCT = randomizált kontrollált vizsgálat; RR = relatív kockázat; TCS = kettős kohorsz vizsgálat; OR = esélyhányados (odds ratio); NTD = anencephalia-spina bifida aperta; CA = congenitalis abnormitás

mény az NTD-k mintegy 90%-át védte ki, tehát számottevően felülmúlta a csupán folsav adásakor észlelt 50–70%-os megelőzési hatékonyságot (3, 56). E jótékony hatás magyarázata nem az eredeti elképzelésnek megfelelő táplálkozási hiány, hanem az ún. gén-környezeti hatás interakció. Az elsődleges a génhiba, amelynek hatását a táplálkozási hiány felerősítheti, illetve a megfelelő időben és mennyiségben történő táplálkozáskiegészítés „elnyomhatja”. Az USA-ban ezek ismeretében határozták el a liszt kötelező folsavdúsítását 1998. január 1-jétől (72).

A magyar RCT meglepő eredményét: a cardiovascularis (főleg ventricularis septumdefectus), húgyúti (elsősorban az obstruktív) és végtaghiányos (terminalis transvers) CA-csoportban észlelt jelentős gyakoriságcsökkenést (12, 13) a TCS megerősítette (2. táblázat). Időközben 6 USA-beli vizsgálat is igazolta e CA-k kivédhetőségét folsavtartalmú multivitaminnal (6, 7, 49, 66, 78, 80).

A magyar RCT és TCS ugyanakkor nem támasztotta alá a 0,8 mg folsavat tartalmazó mikroelemkészítmény hatékonyságát az archasadékok megelőzhetőségében (12, 14). Korábban pedig *Tolarova* (70) beszámolt az igen nagy adagú folsav (10 mg!) és más vitaminok fogamzás körüli időszakban történt szedése után az ajak ± szájpadhasadékok ismételt előfordulásának csökkenéséről. A magyar Kóroki Monitor adatai szerint a koraterhességben általában 6 mg folsavat szedő várandósok újszülöttjeiben mintegy 30%-kal ritkább volt az archasadék a két gyakori csoportjának előfordulása (22). Így bizonyosnak látszik, hogy az archasadékok kóreredete különbözik az NTD-től. és megelőzhetőségében a folsav dóziszfüggő hatásával érdemes számolni.

Felmerült a Down-kór előfordulásának csökkenése is a fogamzás körüli folsav, illetve folsavtartalmú multivitaminok alkalmazása után (37, 43), de ezt a magyar RCT és TCS nem erősítette meg (13, 14).

Mindezek alapján állítható, hogy az NTD és három másik CA-csoport elsődleges megelőzésében át-törés történt az elmúlt években a folsav, B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub> és B<sub>6</sub> vitaminok (az ún. magzatvédő vitaminok) adása révén. Ennek jelentőségét csak növeli, hogy így hatá-sos alternatíva kínálkozik az egyre hatékonyabb magzati diagnosztikával szemben, amelyet azonban a pozitív esetekben csaknem mindig a terhesség-megszakítás követ. E „modern Taigetosz” elősegíti a súlyosan rendellenes magzatok megszületésének elkerülését, mégis, a terhességmegszakítás semmi esetre sem tekinthető optimális megoldásnak, ezért a WHO már ellenzi az ilyenkor korábban alkalmazott „másodlagos” megelőzés megnevezést. Mindent meg kell tehát tennünk a CA-k elsődleges megelőzése, vagyis a CA-k kialakulásának megakadályozása érdekében.

## Szív- és érrendszeri betegségek

Korábban e témáról már adtunk áttekintést e lap há-sábjain (18). A homocystinuriások korai érlemesese-dése hívta fel a figyelmet a B<sub>6</sub>-vitamin-függő cisztati-on-beta-szintáz által okozott Hhc kóroki szerepére. Az MTHFR által okozott Hhc és az érrendszeri betegségek kapcsolatára *Kang és munkatársai* (46) 1993-ban fig-yeltek fel. Az elmúlt 10 évben azután igen nagy szá-mú vizsgálat eredménye utalt a Hhc és a cardiovascu-laris betegségek összefüggésére (8, 26). Mindezek eredményét három pontban lehet összefoglalni:

a) A perifériás, agyi és koszorúér-betegségben szenvedőkben következetesen magasabbnak találták a plazma homociszteinszintjét, mint az ilyen beteg-



ségben nem szenvedőkben. Emiatt a Hhc-t önálló kockázati tényezőként fogadták el a szívinfarktus, az agyi érkatasztrófák és a mélyvénás thrombosisok kórereditében (8).

b) A homocisztein számos támadásponton keresztül vezethet korai érlemezésedéshez és thrombosishoz (4).

c) A folsav, B<sub>12</sub>-, B<sub>6</sub>- és B<sub>2</sub>-vitamin-hiányakor számolni kell Hhc-val, illetve ezekkel a vízben oldódó B-vitaminokkal csökkenthető a plazma homociszteinszintje (4).

Eddig két RCT eredménye ismert. A nemzetközi együttműködésben végzett kínai vizsgálatban a folsav (0,8 mg), B<sub>6</sub>- (6 mg) és B<sub>12</sub>- (18 µg) vitamin-kombináció jelentősen (37%) csökkentette az agyi érkatasztrófák előfordulását (50). Férfiakban ez az arány 58% volt. A másik RCT-t a berni Egyetemi Kórház 553 olyan betegén végezték, akik legalább egy koszorúér-stenosis miatti sikeres műtéten estek át (64). A véletlenszerűen két csoportba elkülönített betegek közül 272-en naponta 1 mg folsavat, 400 µg B<sub>12</sub>-vitamint és 10 mg B<sub>6</sub>-vitamint kaptak hat hónapon át, míg a másik csoportba kerülő 281 beteg ilyen kezelésben nem részesült. 11 hónappal később a kezeltékben az átlagos vérhomocisztein-szint (1,01 mg/l) jelentősen alacsonyabb volt a nem kezeltékéhez (1,36 mg/l) hasonlítva. Ezentúl a homocisztein szint csökkenésének mértéke is számottevőnek bizonyult (OR: 0,68, 95% CI: 0,48–0,96). Újabb műtetre a kezelték 9,9%-a, míg a nem kezelték 16,0%-a került (OR: 0,62, 95% CI: 0,40–0,97). A halálozás (1,5% vs. 2,8%) és az újabb szívinfarktus gyakoriság (2,6% vs. 4,3%) is csökkent, de ezek szintje nem érte el a szignifikancia szintjét.

Végül a 2002 végén közzétett három metaanalízis eredményére utalunk. Az első szerint – 30 prospektív és retrospektív vizsgálat értékelése alapján – a plazmahomocisztein-szint 25%-os csökkentése 11%-kal mérsékelte a szívinfarktus és 19%-kal az agyi érkatasztrófák kockázatát (38). Ezek a becslések alacsonyabbak a korábban közöltekénél, amelyeket döntően retrospektív vizsgálatokra alapoztak (8). A második vizsgálatban csak a TT homozigotákat értékelték, és a koszorúerek megbetegedését 16%-kal gyakoribbnak találták (48). A kockázatot tovább növelte a B<sub>11</sub>-vitamin és B<sub>2</sub>-vitamin-hiány. A folsav és B<sub>12</sub>-vitamin együttes hatása ezért hatásosabb az érbetegségek kivédésében, mint a folsav egyedül (60). A harmadik metaanalízis (76) a szérumhomocisztein-szint és szívinfarktus, mélyvénás thrombosis és tüdőembólia, valamint az agyi érkatasztrófák kapcsolatát 20 prospektív és 72 olyan vizsgálatban értékelték, ahol a MTHFR gén mutációja ismert volt. A szérumhomocisztein-szint 3 µmol/l értékkel történő csökkentése 16%-kal mérsékelte a szívinfarktus, 24%-kal az agyi érkatasztrófák és 25%-kal a mélyvénás thrombosis előfordulását. Mindezek alapján a szerzők szerint e vizsgálatok egyértelműen bizonyítják a Hhc és az érbetegségek közötti ok-okozati kapcsolatot. Ennek pontos mértékét a jelenleg folyó 9 RCT fogja megadni.

A továbbiakban még három olyan betegségcsoporttal foglalkozunk, amelyekben a Hhc kóroki szerepe az újabb vizsgálatok alapján megalapozottnak tűnik. Az említett B-vitaminok megelőzés céljából történő alkalmazása ezért csökkenthetné előfordulásukat.

## A várandósság alatti érbetegségek

A Hhc-ban a lepény erei is gyakran károsodnak, amely egyrészt lepényleválásban (68), másrészt a magzat növekedésének visszamaradásában (68) nyilvánulhat meg. Az ismételt spontán vetéléseken átesett nőkben is gyakoribb a Hhc (68), sőt újabban az alacsony plazmafóliátszint és a spontán vetélések összefüggését is igazolták (33, 45).

A terhességi toxæmiában szenvedő nőkben is gyakoribb a Hhc (36).

## Az értelmi képesség és az Alzheimer-kór

A B<sub>11</sub>-vitamin jelentőségét látszik alátámasztani a központi idegrendszer működésében az a tény, hogy a metil-fóliátszint koncentráció 3-szor magasabb a cerebrospinalis liquorban, mint a szérumban (5).

A B<sub>12</sub>-vitamin hiány az értelmi képesség hanyatlásával jár, amely e vitamin adásával kivédhető (74). Alzheimer-kórosokban is összefüggést találtak az értelmi képesség és a plazmahomocisztein-szint között (74). A Hhc-ban szenvedőknek kétszer nagyobb a kockázata Alzheimer-kórra (65).

## Roszzindulatú daganatos betegségek

A terhesség alatti folsavkiegészítés után alacsonyabbnak találták a gyermekekben bizonyos agydaganatok: primitív neuroectodermális tumorok (9) és a heveny lymphoblastos leukaemiák (69) előfordulását.

Az alacsony fóliátszintű emberekben gyakoribb a vastagbélrák, míg a sok fóliát tartalmazó ételeket kedvelők körében ritkább (34). Ames a folsav és B<sub>12</sub>-vitamin megfelelő mennyiségének bevitelével 75%-ra becsüli a vastagbélrák előfordulásának csökkenthetőségét (1).

A TT homozigota MTHFR gén fokozott kockázatot jelenthet az endometriális rákra (30), a méhnyak intraepithelialis daganatára (59) és az emlőrákra (52).

## A hyperhomocysteinaemia csökkentésének lehetőségei

A Hhc csökkentése az említett B-vitaminok révén érhető el. Alkalmazásukkor három szempontot érdemes mérlegelni:

1. A szakemberek által ajánlott napi bevitel mennyiségét, az ún. RDA-t (3. táblázat).

2. Az emberek szervezetébe a táplálék révén bekerülő B-vitaminok jelentős életkor- és szociális függést mutatnak.

3. Nem szabad feledni, hogy a Hhc nem elsősorban tápláléki hiányra, hanem génmutációkra ve-



**3. táblázat:** Az ajánlott napi bevétel (RDA) és a magyar nők (Optimális Családtervezési Szolgáltatás résztvevői) fogamzás előtti (20) és terhesség alatti (2) B-vitamin-fogyasztása

Vitaminok	Felnőttek			Terhesek	Magyar nők vitaminfogyasztása	
	gyermekek	férfiak	nők		fogamzás előtt	terhesség alatt
Folát/folsav (µg)	50–150	200	180	800*	160	159
B <sub>12</sub> -vitamin (µg)	0,7–2,0	2,0	2,0	2,6	7,4	4,3
B <sub>2</sub> -vitamin (mg)	0,8–1,5	1,8	1,3	1,8	1,7	1,6
B <sub>6</sub> -vitamin (mg)	1,0–1,7	2,0	1,5–1,6	2,6	3,2	1,8

\*800 — 400 µg folát  
          — 400 µg folsav

zethető vissza, éppen ezért az RDA-nál magasabb dózisokra van szükség.

Mindezeket figyelembe véve három lehetőség adódik a Hhc B-vitaminokkal történő mérséklésére:

### Az említett B-vitaminokban dús táplálkozás

A magyar lakosság B<sub>12</sub>-vitamin-fogyasztása jónak mondható, a B<sub>2</sub>- és B<sub>6</sub>-vitamin-bevitel már elmarad a kívánatostól, a folát fogyasztása pedig nagyon alacsony (2, 20). A hazai adatok alapján a CA-k megelőzéséhez szükséges folátdózis elérése naponta mintegy 15 tányér spenót elfogyasztását tenné szükségessé. Ráadásul a folát felszívódásában van egy küszöb, ami miatt a nagyobb adagok elfogyasztásakor csak korlátozott a hasznosíthatóságuk (11). Ilyen felszívódási probléma nincs folsav adásakor, ezért a folsav kétszer magasabbra emeli a savó folátszintjét, mint ugyanolyan dózisú folát. A Hhc és következményeinek hatékony megelőzése tehát sajnos nem oldható meg vitamindús táplálkozással.

### A szükséges mennyiségű B vitamin tabletták szedése

Ez elvileg járható út, három gonddal azonban itt is szembesülnünk kell. Egyrészt az e vitaminokat is tartalmazó mikroelemkombinációk (ún. „multivitaminok”) az átlagos fizetésekhez képest drágák, ezért szedésükre döntően csak a tanultabb és/vagy jobbmódú emberek vállalkoznak. Másrészt, jelenleg nincs olyan készítmény, amely a Hhc specifikus csökkentését szolgálná. A forgalomban lévő „multivitamin” készítmények nagyszámú mikroelemet tartalmaznak, többségük azonban nincs kapcsolatban a Hhc kívánt redukációjával. Harmadrészt, a CA-k elsődleges kivédése a „magzatvédő vitaminok” fogamzás előtti szedésének elkezdésekor remélhető, erre pedig csak azok képesek, akik megtervezik terhességüket. Hazánkban ők még kisebbségben (45% körül) vannak.

Az USA orvosi akadémiaja szerint különbséget kell tenni a folsav gyógyászati és preventív célú alkalmazása között (73). A kettő közötti határt az 1 mg jelenti, ez tehát az egészséges embereknek preventív célból alkalmazható folsav felső szintje (ún. tolerable upper limit). Ennél nagyobb, ún. farmakológiai ada-

got csak gyógyászati célból (pl. megaloblastos vérszegénységben szenvedőknél), orvosi receptre és orvosi ellenőrzés mellett helyes adni. Mégis, a magyar várandósgondozási gyakorlatban általában 1–3 tablettát írnak fel a 3 mg-os folsavtablettából (25).

### A liszt vagy kenyér vitamindúsítása

Az USA-ban 1998. január 1-je óta kötelező a liszt folsavval történő dúsítása (72). Később Kanada (61), Chile (32), majd számos további közép- és dél-amerikai ország követte ezt a gyakorlatot. Az Egészségügyi Világszervezet is ajánlja ennek az új elsődleges megelőzési módszernek a hasznosítását.

Természetesen egy ilyen népegészségügyi szintű program bevezetése számos kérdés előzetes tisztázását teszi szükségessé.

Az első kérdés magának a tápláléknak a kiválasztása. Az USA-ban a liszt mellett döntöttek, két előnye miatt. A liszt előállításakor megfelelő technika rendelkezésre állásakor megoldható a dúsításra használt vitamin-vitaminok szükséges dózisének egyenletes eloszlása a liszt minden súlyegységében. A másik előny az olcsóság: egy tonna liszt folsavdúsításának költsége 1 dollár körül van.

Magyarországon mi mégis a kenyér mellett döntöttünk 1998-ban (21). Egyfelől a magyar kenyérvető, naponta átlagosan 20 deka kenyeret fogyaszt el, ennek mennyisége viszonylag könnyen mérhető, és elég pontosan kiszámítható a kenyérsütés alatti vitaminvesztés. A kenyér mintegy 75%-át teszi ki a liszt, a kenyér sütésekor mintegy 20%-os a vitaminvesztés (3. táblázat). Másfelől a magyar malomipar nem rendelkezett olyan magasszintű technikával, amely a liszt megfelelő szintű vitamindúsítását biztosította volna. Jelentős gondot okoz viszont a kenyérsütés előtt az élesztővel a kenyérmasszához hozzáadott vitaminok dózisének szakmai ellenőrzése. A költségek is nagyobbak. Magyarországon is mindenképpen fel kell készíteni a malomipart a liszt vitamindúsítására.

A következő kérdés, hogy a liszt vagy kenyér dúsítása kötelezően vagy fakultatív formában történjen. A hazai tapasztalat szerint az utóbbi nem sikeres (21). Az emberek többsége nem tud az ilyen formában történő egészségvédelemről, őket sokkal inkább az ár érdeklí, és Magyarországon a B-vitaminokkal dúsított



## Az esetleges kockázatok

kenyér ára magasabb. Éppen a társadalmi esélyegyenlőség érdekében döntöttek az USA-ban a liszt kötelező vitamindúsítása mellett (72). Hazánkban is a liszt kötelező vitamindúsítása tűnik helyesnek.

A harmadik kérdés a B-vitaminok megválasztásával kapcsolatos. A folsav alkalmazása nem kérdéses. A világ jelenleg hajlamos az USA-beli gyakorlat szinte gondolkodás nélküli követésére. Mégis, helyesen tettük, hogy Magyarországon a folsav mellett a kenyér B<sub>12</sub>-vitamin-dúsítása mellett is döntöttünk (21). Egyrészt a B<sub>12</sub>-vitamin független kóroki tényező az NTD kórereditében (47), és bizonyított a szerepe a Hhc mérséklésében is (60). Másrészt a folsav nagyobb adagjai után egyesek számolnak a vészes vérszegénységben szenvedők állapotának rosszabbodásával. A B<sub>12</sub>-vitamin egyidejű alkalmazása ezt a veszélyt kivédheti. A B<sub>12</sub>-vitaminnak azonban csak 1–3%-a szívódik fel a gyomor-bél traktusból (ezért is kell parenteralisan alkalmazni), de megfelelő dózis alkalmazásakor ez a kis hányad is elégséges lehet a vészes vérszegénységben szenvedők védelmére. Éppen ezért újabban az USA-ban is döntés született a folsav B<sub>12</sub>-vitaminnal történő kiegészítésére a liszt vitaminos dúsításakor (35).

A B<sub>6</sub>-vitamin szerepe is igazolt a Hhc orvoslásában (41), noha ennek jótékony hatását eddig csak a cardiovascularis betegségekben igazolták. Magunk a várandósokban az émelygés, hányinger, hányás mérséklődését is tapasztaltuk a B<sub>6</sub>-vitamin preventív hatásának köszönhetően (15).

A B<sub>2</sub>-vitamin-hiány is közrejátszik a Hhc létrejöttében (41), és már igazolták jótékony hatását a Hhc csökkentésében (42, 53).

Mindezek alapján javasoljuk a liszt e négy B- (folsav, B<sub>12</sub>-, B<sub>2</sub>-, B<sub>6</sub>-) vitaminnal történő dúsítását.

A negyedik kérdés a vitaminok dózisa. A 4. táblázatban mutatjuk be a jelenlegi gyakorlatot, amelyet a szakemberek súlyosan kritizálnak.

Az Egyesült Királyságban az Egészségügyi Minisztérium minimum 240 µg/100 g (27), az USA-ban a CDC 350 µg/100 g folsavat (58) tartanak elfogadhatónak, noha az optimális dózis 800 µg/100 g lenne (77). A haszon-költség arány 4,3:1 a jelenlegi 140 µg/100 g mellett, míg 6,1:1 lenne a 350 µg/100 grammos folsav dúsításakor (62). A B<sub>12</sub>-vitamin esetében minimum 25 mikrogramm szükséges, de az optimális 100 µg lenne (35) a folsav túladagoláskor feltételezett mellékhatás kivédése érdekében a vészes vérszegénységben szenvedőkben.

Minden népegészségügyi szintű program bevezetésekor az első feltétel a hippokratészi figyelmeztetés: Nil nocere! szem előtt tartása.

A B<sub>11</sub>-vitamin, elsősorban a folsav nagy dózisának alkalmazásakor három esetleges kockázat kerülhet szóba. Korábban a legfontosabbnak a vészes vérszegénységben szenvedőknél a folsav nagy dózisakor esetleg előforduló idegrendszeri szövődémenyt ítélték (75). Az elmúlt 40 évben azonban egyetlen tudományos vizsgálat (10) sem igazolta ezt, ráadásul a vészes vérszegénység döntően 60 év felett fordul elő. A liszt folsavval történt dúsításakor csak rendkívül nagy adagú fogyasztás mellett képzelhető el az 1 mg-ot meghaladó folsav szervezetbe kerülése, de még ezt is semlegesíteni lehet a liszt B<sub>12</sub>-vitaminnal történő dúsításával.

A másik lehetséges mellékhatásként az epilepszia hajlam provokálását említették (29). A jelenlegi álláspont szerint ettől nem kell tartani. A harmadik szóba jövő mellékhatás a többes terhességek arányának növekedése, amit először a magyar RCT-ben észleltünk (19). A folsavtartalmú mikroelemkombinációk ilyen jellegű hatása azonban minimális, a szokásos 1% körüli ikerterhesség-gyakoriság 1,4%-ra emelkedett. Az ikrek általában a 37–38. terhességi héten 2600–2900 gramm súllyal jönnek a világra, ezért a születés körüli halálozásuk korábban számottevően magasabb volt a szokásosnál. Hazánkban a családtervezők nem kis része azonban örömmel fogadja az ikrek születését. Még fontosabb, hogy a terhesség alatt jelenleg végzett ultrahangos ellenőrzések alkalmasak az ikerterhességek korai felismerésére, ezáltal számukra célzott várandósgondozás és szülésvezetés biztosítható. Így a korábbi magasabb perinatalis halálozásuk jelentősen mérsékelhető.

A folsavallergia igen ritka. Magunk négy folsavval történő terhesség alatti öngyilkossági kísérlet után sem észleltünk semmiféle ártalmas hatást (24).

A B<sub>12</sub>-vitamin toxikus mellékhatásával még igen nagy dózisok alkalmazásakor sem kell számolni (35).

A B<sub>2</sub>-vitamin 10–30 mg-os alkalmazásakor sem észleltek még toxikus tüneteket, pedig a szokásos napi adagja 2–3 mg (41).

A B<sub>6</sub>-vitamin igen nagy dózisainak (2000–6000 mg) adagolásakor (erre elsősorban homocystinúriá-

**4. táblázat:** A folsavval, B<sub>6</sub> és B<sub>12</sub>-vitaminnal dúsított kenyér jelenlegi és a dúsított liszt népegészségügyi szintű alkalmazásakor javasolt vitamindózisok (µg-ban), valamint a megengedett felső határ (tolerable upper limit)

Vitamin	Jelenleg		Javasolt		Megengedett felső határ (µg)
	kenyér (100 g lisztre számítva)	fogyasztás (200 g kenyérré számítva)	liszt (100g-ra számítva)	fogyasztás (200 g kenyérré számítva)	
B <sub>11</sub> -vitamin = folsav	160	200	330	412	1000, 5000, 15 000
B <sub>12</sub> -vitamin = kobalamin	0,8	1	100	125	nincs
B <sub>2</sub> -vitamin = riboflavin	270	340	540	680	50 000
B <sub>6</sub> -vitamin = piridoxin	880	1080	1760	2160	100 000 (100 mg)



sok kezeléskor került sor) észleltek neurológiai mellékhatásokat (63), de ilyen mennyiségek (pl. 100 mg vagy több) bevitele a vitaminnal dúsított liszt fogyasztásakor nem fordulhat elő (28).

Mindezek alapján a téma szakembereinek véleménye szerint a vitaminnal dúsított liszt fogyasztásakor egészségkárosító hatással nem kell számolni.

## A várható jótékony hatások

Az itt közölt becslések részben az USA-ban és Kanadában már több évre visszatekintő liszt dúsításos program eredményeire, részben az érintett témák szakembereinek számításaira alapozhatók.

1. A B<sub>11</sub>-vitamin-hiány okozta megaloblastos vérszegénység megszűnése. Gyakoriságukat Észak-Amerikában 3%-ra tették, és ezt teljes egészében sikerült megszüntetni, mivel a lakosság vérhomocisztein-szintje 38%-kal csökkent (40).

2. Az NTD-k mintegy 90%-át meg lehet előzni 0,8 mg folsav, valamint B<sub>12</sub>-, B<sub>2</sub>- és B<sub>6</sub>-vitamin kombinációval. Hasonló arány a dúsított liszt révén nem érhető el (45). Az USA-beli és kanadai tapasztalatok alapján napi 0,2 mg extra folsav bevitele a dúsított liszt révén 30–50%-kal csökkentette az NTD-k előfordulását (39, 61). 0,4 mg folsav bevitelkor ez az arány 50%-ra emelhető, így évente 120–150 ilyen rendellenes fogantatás lenne kivédhető. A cardiovascularis CA-k 30%-os, valamint a húgyúti CA-k 20%-os csökkentése a folsav és a többi B-vitamin együttes hatásakor remélhető, ami igen jelentős számú, kb. 300, illetve 100 újszülöttet mentene meg e CA-któl. A végtaghiányos CA-k kb. 10%-os csökkenése várható. Mindezek együttesen az összes súlyos CA arányának jelentős, mintegy 25%-os arányú megelőzését eredményeznék.

3. A Hhc-val kapcsolatos szívinfarktus és agyi érkatasztrófák folsavval, B<sub>6</sub>- és B<sub>12</sub>-vitaminnal megelőzhető arányát korábban 20%-ra, illetve 40%-ra becsülték (18). Az újabb becslések ennél alacsonyabbak, de azért jelenleg is a szívinfarktusok 16%-át és az agyi érkatasztrófák 24%-át tartják ilyen módon megelőzhetőnek (76).

Figyelembe véve a cardiovascularis betegségek hazai évenkénti mintegy 75 000 halálos áldozatát, e számok igen jelentősnek ítéltelők. Az USA-ban a liszt folsavdúsításának bevezetését követő évben, 1998-ban 3,4%-kal csökkent a szívinfarktus és az agyi érkatasztrófák okozta halálozás, amely 27 000 élet megmentését jelentette (58).

4. A lepény Hhc-val kapcsolatos keringési betegségei hozzájárulnak a terhességi toxicosisk, a lepény-rendellenességek, a vetélések és magzati súlynövekedés visszamaradások kialakulásához, ezért a vitaminnal kenyér segítheti ezek megelőzését is, és ezáltal a csecsemőhalandóság további mérséklését.

5. A Hhc-nak az időskori szellemi hanyatlásban játszott szerepét egyre több hiteles vizsgálat támasztja alá. A vitaminnal kenyér népességszintű fogyasztása ezért remélhetőleg e téren is érezhetően jótékony hatását.

6. Bizonyos daganatok (elsősorban vastagbélrák) kóroderetében a liszt dúsítására használt B-vitaminok hiányának a kóroki szerepe igazolt. A terhesség alatti vitaminnal kenyér fogyasztása hozzájárulhat bizonyos gyermekkori daganatok előfordulási arányának mérsékléséhez is.

Mindezek a várható előnyök csak a foláthiányos vérszegénység és az NTD-k megelőzésében tekinthetők egyértelműen bizonyítottak, a többi jótékony hatás a jelenlegi kutatási eredményekre alapozott becslés. E népegészségügyi program esetleges ártalmasságával azonban számolni nem kell, és ráadásul viszonylag olcsó.

Mindezek alapján egyet kell értenünk a WHO és más nemzetközi szervezetek szakértőinek véleményével, hogy e program alkalmazásának késedelme, illetve elmulasztása a döntéshozatalra hivatott egészségpolitikusok súlyos morális és szakmai felelőtlenségeként ítéltelhető meg.

**IRODALOM:** 1. Ames, B. N.: DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat. Res.*, 2001, 475, 7-20. – 2. Antal M., Regöly-Mérei A. Varsányi H. és mtsai: Nutritional survey of pregnant women in Hungary. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 1997, 67, 115-122. – 3. Berry, R. J., Zhu, L., Erickson, J. D.: Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1485-1490. – 4. Bolander-Gouaille, C.: Focus on Homocysteine and the Vitamins. II. kiadás. Springer Verlag, Paris, 2002. – 5. Bottiglieri, T., Crellin, R. F., Reynolds, E. H.: Folate and neuropsychiatry. In *Folate in Health and Disease*. Szerk.: Bailey, I. Marcel Dekker, New York, 1995. – 6. Botto, L. D., Khoury, M. J., Mulinary, J. és mtsai: Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects. Results from a population-based case-control study. *Pediatrics*, 1996, 98, 911-917. – 7. Botto, L. D., Mulinare, J., Erickson, J. D.: Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 151, 878-884. – 8. Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., Motulsky, A. G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274, 1049-1057. – 9. Bunin, G. R., Kuijten, R. R., Buckley, J. D., Rorke, L. B., Meadows, A. T.: Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 536-541. – 10. Butterworth, C. E., Tamura, T.: Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 50, 353-358. – 11. Cuskelly, G. J., McNulty, H., Scott, J. M.: Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet*, 1996, 347, 657-659. – 12. Czeizel, A. E.: Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Br. Med. J.*, 1993, 306, 1645-1648. – 13. Czeizel, A. E.: Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 62, 179-183. – 14. Czeizel, A. E., Dobó, M., Vargha, P.: Hungarian two-cohort study of periconceptional multivitamin supplementation to prevent congenital abnormalities. *JAMA*, (submitted). – 15. Czeizel, A. E., Dudás, I., Fritz, G. és mtsai: The effect of periconceptional multivitamin mineral supplementation for vertiga nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 1992, 251, 181-185. – 16. Czeizel, A. E., Dudás, I.: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1832-1835. – 17. Czeizel, A. E., Kökény, M.: Bread is fortified with folic acid in Hungary. *Br. Med. J.*, 2002, 325, 391. – 18. Czeizel, A. E., Matos L.: Hyperhomocysteinaemia szerepe az egyes érrendszeri betegségek kóroderetében. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 2191-2196. – 19. Czeizel, A. E., Météki, J., Dudás, I.: Higher rate of multiple births after periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1687-1688. – 20. Czeizel, A. E., Susánszky, E.: Diet intake and vitamin supplement use of Hungarian women during the periconceptional period. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 1994, 64, 300-305. – 21. Czeizel, A. E., Merhala, Z.: Bread fortification with folic

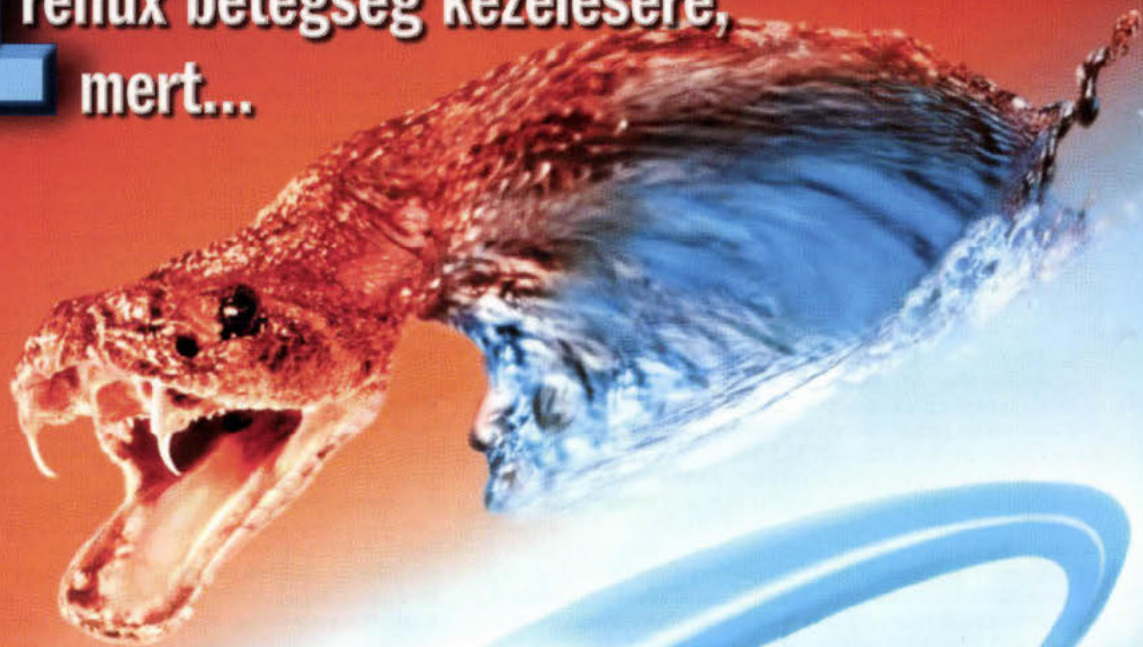


acid, vitamin B12 and vitamin B<sub>9</sub> in Hungary. *Lancet*, 1998, 352, 1225. – 22. Czeizel, A. E., Timár, L., Sárközi, A.: Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics*, 199, 104, e66. – 23. Czeizel E., Timár L.: A MTHFR-gén polymorfizmus magas hazai gyakorisága. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1227-1229. – 24. Czeizel, A. E., Tomsik, M.: Acute toxicity of folic acid in prenatally women. *Teratology*, 1999, 60, 3-4. – 25. Czeizel, A.E., Tóth, M., Rockenbauer, M.: Population-based case-control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology*, 1996, 53, 345-351. – 26. Debreceni L.: Homocisztein – az érlelmeszedés rizikófaktora. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1439-1444. – 27. Department of Health. 50. Folic Acid and the Prevention of Disease. London Stationery Office, 2000. – 28. Editorial: Still time for rational debate about vitamin B6. *Lancet*, 1998, 351, 1523. – 29. Erős, E., Géher, P., Gömör, B. és mtsai: Epileptogenic activity of folic acid after drug induces SLE (Folic acid and epilepsy). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, 80, 75-78. – 30. Esteller, M.: Germ line polymorphism in cytochrome P-450 1A1 (4887 CYP1A) and methylenedihydrofolate reductase (MTHFR) genes and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis*, 1997, 18, 2307-2311. – 31. Finkelstein, J. D.: Homocysteine: a history in progress. *Nutrition Reviews*, 2000, 58, 193-204. – 32. Freire, W. B., Hertrampf, E., Cortes, F.: Effect of folic acid fortification in Chile: preliminary results. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 2000, 10, 42-43. – 33. George, L., Mills, J. L., Johansson, A. L. V. és mtsai: Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA*, 2002, 288, 1867-1873. – 34. Giovannucci, E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A. és mtsai: Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 517-524. – 35. Herbert, V., Biganette, J.: Call for endorsement of petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B12 to any folate fortification or supplement. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997, 65, 572-573. – 36. Hernandez-Diaz, S., Werler, M. M., Louik, C. és mtsai: Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 156, 806-812. – 37. Hobbs, C. A.: Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, 623-630. – 38. Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA*, 2002, 288, 2015-2022. – 39. Honein, M. A., Paulozzi, L. J., Methens, T. J. és mtsai: Impact of folic acid fortification of the US Food Supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*, 2001, 285, 2981-2986. – 40. Jacques, P. F., Selhub, J., Bostom, A. G. és mtsai: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1449-1454. – 41. Jacques, P. F., Bostom, A. G., Wilson, P. W. F. és mtsai: Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, 613-621. – 42. Jacques, P. F., Kalmbach, R., Bagley, P. J. és mtsai: The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J. Nutr.*, 2002, 132, 283-288. – 43. James, S. J.: Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 495-501. – 44. Jerményi Gy., Hidvégi T., Hetyési K.: Hyperinsulinaemiás egyének plazma homociszteinszintje. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 277-281. – 45. Josefson, D.: Low plasma folate increases risk of miscarriages. *Br. Med. J.*, 2002, 325, 924. – 46. Kang, S., Passen, E. L., Ruggie, N. és mtsai: Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation*, 1993, 88, 1463-1469. – 47. Kirke, P. N., Molloy, A. M., Daily, L. E. és mtsai: Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q. J. Med.*, 1993, 86, 703-708. – 48. Klerk, M., Verhoef, P., Clarke, R. és mtsai: MTHFR 677CT polymorphism and risk of coronary heart disease. *JAMA*, 2002, 288, 2023-2031. – 49. Li, D. K., Daling, J. R., Mueller, B. A. és mtsai: Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology*, 1995, 6, 212-218. – 50. Mark, S. D., Wang, W., Fraumeni, J. F. és mtsai: Lowered risk of hypertension and cerebrovascular diseases after vitamin/mineral supplementation: the Linxian Nutrition Intervention Trial. *Am. J. Epidemiol.*, 1996, 143, 658-664. – 51. Márk L., Erdei F., Márki-Zay J. és mtsai: A plazma-homociszteinszint vizsgálata ischaemiás szívbetegekben. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1611-1615. – 52. McGlynn, K. A.: Methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, folate, alcohol and breast cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2000, 41, 588. – 53. McNulty, H., McKinley, M. C., Wilson, B. és mtsai: Impaired functioning of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase is dependent on riboflavin status: implications for riboflavin requirements. *Amer. J. Nutr.*, 2002, 76, 236-241. – 54. McPartlin, J., Halligan, A., Scott, J. M. és mtsai: Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet*, 1993, 341, 148-149. – 55. Mitchell, H. K., Smell, E. E., Williams, R. J.: The concentration of „folic acid“ J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 2284. – 56. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet*, 1991, 338, 131-137. – 57. MTHFR study group: Ethnic, geographic, and gender variation of the C677T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): finding from an international study of newborns. *Am J Hum Genet.* (megjelenés alatt) 58. Oakley, G. P.: Inertia on folic acid fortification: Public health malpractice. *Teratology*, 2002, 66, 44-54. – 59. Piyathilake, C. J.: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasias. *Anticancer Res.*, 2000., 20, 1751-1757. – 60. Quinivan, E. P., McPartlin, J., McNulty, H. és mtsai: Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular diseases. *Lancet*, 2002, 359, 227-228. – 61. Ray, J. G., Vermeulen, M. J., Boss, S. C. és mtsai: Increased red cell folate concentrations in women of reproductive age after Canadian folic acid food fortification. *Epidemiology*, 2002, 13, 238-240. – 62. Romano, P. S., Waitzman, N. J., Scheffler, R. M. és mtsai: Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *Am. J. Publ. Hlth.*, 1995, 85, 667-676. – 63. Schaumburg, H. H., Kaplan, J., Windebank, A. J. és mtsai: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: a new megavitamin syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 445-448. – 64. Schnyder, G., Roffi, M., Pin, R. és mtsai: Decreased rate of coronary stenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1593-1600. – 65. Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J. és mtsai: Plasma homocysteine, as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 476-483. – 66. Shaw, G. M., O'Malley, C. D., Wasserman, C. R. és mtsai: Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am. J. Med. Genet.*, 1995, 59, 536-545. – 67. Smithells, R. W., Sheppard, S., Schorach, C. J.: Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 944-949. – 68. Steegers-Theunissen, R. P. M., Boers, G. H. J., Blom, H. J. és mtsai: Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet*, 1992, 339, 1122-1123. – 69. Thompson, J. R., Gerald, P. F., Willoughby, M. L. N., Armstrong, B. K.: Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet*, 2001, 358, 1935-1940. – 70. Tolarova, M.: Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet*, 1982, 2, 217. – 71. Ubbink, J. B., Vermaak, W. H. J., Bissbort, S. és mtsai: Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin. Chemistry*, 1995, 41, 1033-1037. – 72. US Department of Health and Human Services, FDA. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Federal Register, 1996, 61, 8781-8787. – 73. US National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes: Folate, Other B Vitamins and Choline. National Academy Press. Washington DC, 1998. – 74. van Asselt, D. Z., Parman, J. W., van Lier, H. J. és mtsai: Cobalamin supplementation improves cognitive cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J. Gerontol.*, 2001, 56, 775-779. – 75. Wagley, P. F.: Neurologic disturbances with folic acid therapy. *New. Eng. J. Med.*, 1948, 238, 11-15. – 76. Wald, D. S., Law, M., Morris, J. K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2002, 325, 1202-1209. – 77. Wald, N. J., Law, M. R., Morris, J. K. és mtsai: Quantifying the effects of folic acid. *Lancet*, 2001, 358, 2069-2073. – 78. Werler, M. M., Cragan, J. D., Wasserman, C. R. és mtsai: Multivitamin supplementation and multiple births. *Amer. J. Med. Genet.*, 1997, 71, 93-96. – 79. Wills, L.: Treatment of pernicious anaemia of pregnancy and tropical anaemia with special reference to yeast extract as a curative agent. *Br. Med. J.*, 1931, 1, 1059-1064. – 80. Yang, Q., Khoury, M. J., Olney, R. S. és mtsai: Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? *Epidemiology*, 1997, 8, 157-161.

(Czeizel Endre dr., Budapest, Törökvisz lejtő 32. 1026)



**1**  
az első új generációs PPI  
reflux betegség kezelésére,  
mert...



**Pariet**  
RABEPRAZOL

...**gyors**, egyenletes savszekréciógátlást  
biztosít éjjel-nappal  
már **az első naptól kezdve.**



**JANSSEN-CILAG**

division of Johnson & Johnson Kft.

West Gate Business Park  
12045 Törökbálint, Tó park  
Tel: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939  
E-mail: janssen@jnjhu.jnj.com



## Helicobacter pylori-eradicatio

Hersényi László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
(igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) igen elterjedt kórokozó, a fejlődő világ felnőtt lakosságának 80–90%-a fertőzött, míg az iparilag fejlett országokban – a lakosság jobb szocioökonómiai helyzetéből adódóan – a felnőtt populáció csupán 20–30%-a hordozza a fertőzést. Hazánkban a fertőzöttség átlagosan 60–65%, 20 éves kor körül 20–25%, 60 éves életkor körül 60–80%. A *H. pylori*-fertőzés akvirálása gyermekkorban, 4–5 éves életkor előtt következik be, a felnőttkori fertőződés aránya csupán 1–2%. A fejlett országokban a seroconversio és seroreversio incidenciája azonos: 1%/év alatt van. A sikeres eradiciót követő reinfectio incidenciája a fejlett országokban évente 1–2%. A *H. pylori*-fertőzöttek körében 60% körüli a cagA-pozitivitás, ez az arány az életkorral nő.

### Etiopatogenezis

Az átvitel elsősorban *faecoralis* vagy *gastrooralis* úton történik. A *H. pylori* elsődleges rezervoárja az emberi gyomor. A baktérium intragastricus jelenléte nem mindig társul tünetekkel járó kórképpel, pepticus fekélybetegség (PUD) [duodenalis fekély (DU) és gyomorfekély (GU)], vagy MALT-lymphoma kialakulásával a fertőzöttek csupán 10–15%-ában kell számolni. A fertőzés után az illető egyén évtizedekig panaszmentes lehet, a PUD kb. 2–4 évtized múlva manifesztálódhat, míg az atrophias gastritis kialakulásához rendszerint 40–60 éves baktériumhordozásra van szükség. A baktérium elsősorban az antrumnyálkahártyán telepszik meg, ritkán a corpus irányába is terjed. Az előbbi – gyakoribb – esetben chronicus antrumgastritis, az utóbbi – ritkább – esetben chronicus pangastritis alakul ki. Az antrumgastritis a szérumgasztrinszint emelkedésével és a szöveti szomatosztatinkoncentráció csökkenésével jár, mindezek a postprandialis sósavtermelés növekedését vonják maguk után. A fokozott sósavtermelés és a sósav nyombélbe történő ürülése a duodenumbulbusában gyulladást, gastricus metaplasziát, erosiókat, végül duodenalis pepticus fekélyt hozhat létre. Az alacsony sósavtermeléssel járó pangastritis gyomorfekély, valamint praecancerosus eltérések (chronicus atrophias gastritis, intestinalis metaplasia), végül gyomorrák kialakulásához vezethet. Az antrum-predomináns gastritisben a baktérium 95–100%-ban kimutatható. DU esetében 80–90%-ban, a GU-esetek 70–80%-ában igazolható *H. pylori*-pozitivitás. Hangsúlyozni kell, hogy az utóbbi időben világszerte nő a *H. pylori*-negatív [elsősorban a nemsteroid gyulladásgátlók (NSAID)-okozta] fekélyek aránya. A chronicus atrophias gastritis esetek 50–60%-áért szintén a *H. pylori* tehető felelősség. Jelenlegi ismereteink szerint az intestinalis típusú gyomorrák kialakulásában is döntő szerepe van a *H. pylori*-fertőzésnek. A *H. pylori*-fertőzés a gyomorrák kialakulásának kockázatát kb. kilenc-

szeresére növeli, a *H. pylori*-fertőzöttek kb. 0,5–1%-ában alakul ki gyomorrák. A *H. pylori*-fertőzés az alacsony malignitású gyomor MALT-lymphoma kialakulásával is szoros összefügg. A nem fekélyes dyspepsia (NUD) és a *H. pylori*-infectio közötti kapcsolat mindmáig bizonytalan.

A *H. pylori*-asszociált fekélybeteggekben a sikeres eradició után: gyorsabb a fekélygyógyulás, alacsonyabb a recidívaarány (2 év alatt < 10%), csökken a fekélyek újra-érzési aránya; mindezek mellett azonban a fekély gyógyulását követően 30–50%-ban dyspepsias tünetek maradhatnak fenn. A *H. pylori*-pozitív alacsony malignitású MALT-lymphomában a sikeres eradició után az esetek 60–80%-ában teljes és tartós remisszió várható.

### Terápia

A diagnosztika és kezelés alapelvei az alábbiakban foglalhatók össze: „ne teszteld a *H. pylori*-fertőzést, ha ezt követően nem kezeled”; az eradiciós kezelés csak a baktérium jelenlétének egyértelmű bizonyítása után indokolt; csak olyan kórfarmákban indokolt az előzetes tesztelés és azt követően az eradició, amelyekben a baktérium etiopatogenetikai szerepe egyértelmű.

A nemzetközi és hazai konszenzus értekezletek állásfoglalásai alapján a *H. pylori*-eradicatio feltétlenül indokolt, javasolt, vagy pedig egyéni mérlegelést követően elvégezhető.

A dysmotilitás típusú funkcionális dyspepsiában, valamint gastrooesophagealis refluxbetegségben (GERD) a rutinszerű eradició nem indokolt (1. ábra).

#### A. *H. pylori*-fertőzés eradiciója feltétlenül indokolt:

1. *H. pylori*-pozitív nyombél- és gyomorfekély esetében:
  - aktív szakban;
  - chronicus, akár tünetmentes fázisban;
  - vérző fekély esetén;
  - perforáló fekélyekben (a sebészeti ellátást követően).
2. *H. pylori*-pozitív alacsony malignitású gyomor MALT-lymphomában.
3. Súlyos (erosív) gastritisben.

#### B. *H. pylori*-fertőzés eradiciója javasolt:

1. Tartós vagy intermittáló NSAID-kezelés bevezetésekor, bizonyított *H. pylori*-infectio esetén.
2. Tartósan tervezett protonpumpagátló (PPI) kezelés megkezdése előtt.

#### C. *H. pylori*-fertőzés eradiciója egyéni mérlegelés után elvégezhető:

1. *H. pylori*-pozitív, fekély-predomináns funkcionális dyspepsiában (NUD) (45 éves kor alatt, „alarmírózó” tünet nélküli betegekben, az endoszkópos vizsgálat nélküli ún. „tesztelés és kezelés” stratégia is alkalmazható).
2. Gyomorrákos betegek egyenes ági tünetmentes rokonaiban.
3. Tünetmentesség esetén, az orvossal történő konzultáció és pozitív *H. pylori*-teszt esetén.

1. ábra: *H. pylori*-eradicatio indikációja



### A kezeléssel szembeni elvárások

A kezelés akkor tekinthető hatékonynak, ha az eradicatio sikerességének aránya megközelíti vagy meghaladja a 90%-ot.

- A terápiás rezsim legyen olcsó és jól tolerálható.
- A fentieknek leginkább a hármas kombinációjú, egyhetes kúrák felelnek meg.

### További általános szempontok

A kezelés sikerességét lényegesen befolyásolja a baktériumtörzsek antibiotikum-érzékenysége. A javasolt empirikus terápia során figyelembe kell venni a helyi rezisztenciaviszonyokat (házánkban a primer metronidazol-rezisztencia 40%; a clarithromycin-rezisztencia pedig 7%).

- Az első két kúra - a fenti szempontokat figyelembe véve - empirikus lehet.

- Figyelembe kell venni a kombinációba szereplő gyógyszerek interakcióját.

- Úgy határozzuk meg a kezelési rezsimet, hogy sikertelenség esetén álljon rendelkezésünkre komplementer kezelés.

- Sikertelenség esetén nagy a valószínűsége annak, hogy rezisztens törzsek szelektálódnak; metronidazol és clarithromycin együttes adásakor, sikertelenség esetén az esetek több mint 50%-ában kettős rezisztenciával állunk szembe.

- Az első eradicatiós kezelést bármely - az indikációkat és terápiás lehetőségeket - jól ismerő orvos elvégezheti.

- Az első sikertelen kezelés után a második eradicatiós kezelést gasztroenterológus szakorvos javaslat alapján indokolt elvégezni.

- Ha két eradicatiós kezelés is sikertelen, akkor a választandó terápia meghatározásához a nemzetközi és hazai ajánlások szerint rezisztenciavizsgálat elvégzése indokolt.

### Első *H. pylori*-eradicatiós kezelés

#### *PPI alapú hármas kombinációk*

2 × PPI + AMO (2 × 1000 mg) + CLA (2 × 500 mg);  
1 hétig

2 × PPI + AMO (2 × 1000 mg) + MET (2-3 × 500 mg)\*;  
1 hétig

2 × PPI + CLA (2 × 500 mg) + MET (2-3 × 500 mg)\*\*;  
1 hétig (penicillinérzékenység)

2 × PPI + CLA (2 × 500 mg) + TIN (2 × 500 mg)\*\*\*;  
1 hétig (penicillinérzékenység)

#### *Ranitidin-bizmut-citrát alapú hármas kombinációk*

2 × RBC + AMO (2 × 1000 mg) + CLA (2 × 500 mg);  
1 hétig

2 × RBC + AMO (2 × 1000 mg) + MET (2-3 × 500 mg)\*;  
1 hétig

2 × RBC + CLA (2 × 500 mg) + MET (2-3 × 500 mg)\*\*;  
1 hétig (penicillinérzékenység)

PPI = protonpumpa-gátló; esomeprazol 2 × 20 mg; lansoprazol 2 × 30 mg, omeprazol 2 × 20 mg, pantoprazol 2 × 40 mg, rabeprazol 2 × 20 mg; AMO = amoxicillin; MET = metronidazol; CLA = clarithromycin; TIN = tinidazol

\* A jelentős arányú MET-rezisztencia (40%) miatt a MET lehetőség szerint nem javasolt első vonalbeli kombinációban.

\*\* A MET-rezisztencia (40%) és a CLA-rezisztencia (7%) miatt a MET és CLA együttes adása első vonalbeli kombinációban csak penicillinrezisztencia esetében indokolt.

\*\*\* A MET helyettesíthető tinidazzal (TIN)

2 × PPI + CLA (2 × 500 mg) + TIN (2 × 500 mg)\*\*\*;  
1 hétig (penicillinérzékenység)

### Második *H. pylori*-eradicatiós kezelés

Ha az első kezelés PPI + AMO + CLA volt

1. PPI + AMO + MET vagy TIN.

2. A PPI lecserélhető RBC-ra.

3. Mindkét esetben a kezelés javasolt időtartama már lehetőség szerint 14 nap legyen! Ha csak 1 hétig adjuk a második kezelést, akkor a várható sikeresség csupán 50%, 2 hétig tartó kezelés esetében a sikeresség már 80%. A CLA ismétlése nem javasolt.

4. Négyes kombinációjú kezelés: 2 × PPI + 4 × bizmut (De-Nol 4 × 120 mg) + 4 × TET (Tetracyclin Wolff 4 × 500 mg) + MET (3 × 500 mg). Ebben a kezelésben a kezelés sikeressége függ a MET dóziséstől. Ha a dózist 4 × 250 mg-ra csökkentjük, az eredetileg várható 75% körüli sikeresség csökken. A négyes kombinációt elégséges 1 hétig adni, a 10 vagy a 14 napos kezelés nem javítja a sikerességi mutatókat.

5. Újabb vizsgálatok eredményei alapján a négyes kombinációs kezelésben számos készítmény helyettesíthető. Például 14 napos kezelés esetén nem volt különbség, ha a PPI-t emelt dózisu H<sub>2</sub>-receptor-antagonistára (H<sub>2</sub>RA) cserélték. A kezelés akkor is sikeres, ha a PPI-t és a bizmutot RBC-ra cserélték, a MET-t pedig TIN-ra váltották. Mivel az RBC + TET + MET vagy TIN kevesebb gyógyszert is jelent, ma elsősorban ez a kombináció javasolható második vonalbeli kezelésnek. Ilyenkor azonban megfontolandó a 14 napos kezelés alkalmazása.

Ha az első kezelés PPI + AMO + MET vagy TIN volt

1. PPI + AMO + CLA 10 napig vagy 14 napig.

2. A PPI lecserélhető RBC-ra.

### Egyéb *H. pylori*-eradicatiós kezelések

Sikertelen eradicatiós kezelést követően érdemes a beteget gasztroenterológus szakorvoshoz irányítani.

Két sikertelen kezelés után a gasztroenterológus szakorvos lehetőségei:

1. Endoszkópos vizsgálat során szövettani mintavétel tenyésztés céljából. Az antibiotikum-rezisztencia alapján olyan gyógyszerkombináció kiválasztása, amelyre a *H. pylori* érzékeny.

2. Tenyésztésvizsgálat nélkül olyan kombináció kiválasztása, amelyet a beteget korábban még nem kapott. Ilyenkor általában négyes kombináció ajánlott (PPI + Bizmut + TET + MET) vagy a PPI + Bizmut helyett RBC. A négyes kombináció időtartama 1 vagy 2 hét.

3. A MET és CLA egyidejű rezisztencia esetén elvben megkísérélhető a PPI + AMO + RIF (rifabutin 300 mg/nap) 1 hetes, 10 napos, vagy 2 hetes kombináció. A fenti kezelés legfontosabb mellékhatása a súlyos leukopenia és thrombopenia. Mivel a rifabutin eredetileg egy tuberculostaticus szer, a *H. pylori*-eradicatio céljából történő széles körű alkalmazása esetén a későbbiekben veszélybe kerülhet a *Mycobacterium tuberculosis* elleni hatékony kezelés.

A *H. pylori*-eradicatiós kezelés sikerességét minden esetben le kell ellenőrizni. Erre leginkább a noninvazív *ureakilégzési* teszt (UBT) alkalmazandó.

(Herszényi László dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)



# Lansone<sup>®</sup>

(lansoprazol)



protonpumpa bénító  
15 éves tapasztalat  
98 országban  
több, mint 100 millió kezelt beteg\*

\*REFERENCE: 1. Data on file. TAP Pharmaceutical Products Inc.  
©2001 TAP Pharmaceuticals Inc. 2001-030-02232 05/01



RICHTER GEDEON RT.



Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

*További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!*



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: Dr. Szabó Ágnes

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó határfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnosztika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a

kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

## Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenciók tevékenység sok kívánni valót hagy maga után. A szerző kardiológus, intézetvezető főorvos, aki ezen a területen közel két évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik. Könyvében áttekinti a szívinfarctussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfarctusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az akut myocardialis infarctus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

Formátum: 143 × 216 mm Terjedelem: 176 oldal Bolti ár: 2600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



## Alkoholológia

**A „francia paradoxon”. Alkohol, bor és borbán lévő anyagok (polifenolok) hatása a szívre.** Böhm, M., Rosenkranz, S., Laufs, U. (Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Innere Medizin III, Kardiologie/Angiologie, Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2748–2756.

Az utóbbi években egyre több közlemény adatai szerint kis mennyiségű alkohol nemhogy súlyosbítja, hanem éppen javítja coronariabetegségben (KB) szenvedők életkilátásait, ezenfelül aktuális vizsgálatok tárgya e protektív hatás mechanizmusának felderítése.

Ez a hatás nem mai keletű, mivel már Paracelsus, Plinius és Galenus, sőt Hippokratész is tudott róla, ezért különböző formában és mennyiségben alkalmazták a bort a gyógyításban. Különösen a vörösbort találtak hatásosnak gyomor- és bélbetegségekben, sőt az is felvetődött, hogy nem a bornak, hanem az italban lévő anyagoknak lenne specifikus hatása. Szent Hildegard von Bingen (1098–1197) a bort vízzel hígítva javasolja, mert szerinte enélkül az embert „kiszáritja”, illyképpen károsítva egészségét és fokozva kedvét hús mértéketlen fogyasztására.

Recept részeként is javasolja: petrezselyem, borecet és méz hozzáadásával szívbetegeknek.

Időközben mintegy 60 epidemiológiai vizsgálat is igazolta, hogy mérsékelt alkohol- és borfogyasztás csökkenti a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. Ezek közül a „Health professional follow up” 50 000 férfi vizsgálata során kimutatta, hogy a KB kockázata napi 5–30 g fogyasztása mellett mintegy negyedével csökken az absztinensekhez képest. „Francia paradoxon” az a jelenség, mely szerint a coronariamortalitás állati zsírtartalmú ételek fogyasztásával párhuzamosan csökken. Franciaországban és Svájcban nem érvényesül, mert ezekben az országokban a KB rizikója más országokhoz képest kisebb. Ez azt je-

lenti, hogy a napi 600 kalóriát meghaladó zsírfogyasztás ellenére a KB okozta mortalitás alacsony Nagy-Britanniával és az észak-európai országokkal szemben (ahol Európában a legmagasabb). Ennek ellenére nehéz megítélni, hogy az alkoholfogyasztás különböző formáinak valóban protektív hatása lenne. A „Copenhagen heart study” keretében 6000 férfi és 7000 nő prospektív vizsgálatára kerül sor egy 12 éves periódusban, amiből az derült ki, hogy a fordított korreláció az alkoholfogyasztás és az összhálózás tekintetében csak a bort fogyasztóknál érvényes, azokkal szemben, akik sört és egyéb szeszes italokat isznak. E vizsgálatban egy U formájú görbe mutatta az ischaemiás cerebralis történést és az alkoholfogyasztás összefüggését. Napi két egység ital elfogyasztása után a rizikó 40%-kal csökkent, de ha elérte vagy meghaladta az öt egységet, újból növekedett.

Az inverz korrelációt az alkoholfogyasztás és a KB között mások is kimutatták, ami arra utal, hogy az alkohol valóban coronariaprotektív. Ebben feltétlenül szerepe van bizonyos anyagoknak. 200 000 egység adatainak metaanalíziséből az derült ki, hogy a sörfogyasztás 22%-kal, a borfogyasztása pedig 32%-kal csökkentette a rizikót. Az alkoholt lassabban metabolizáló genotípusú egyéneknél az alkoholfogyasztás esetén is kisebb mértékben fordult elő infarktus. Megjegyzendő, hogy a HDL-koncentráció ezekben az egyéneknél magasabb. Túlzott alkoholfogyasztás viszont kétségtelen, hogy az egészségre ártalmas, amit a növekvő számú májcirrhosis és rosszindulatú daganat bizonyít, nem említve a szociális következményeket.

Napi 30–50 g alkoholfogyasztás esetében a cardiovascularis rizikó újból növekszik.

Az alkohol védő hatása nőkben nem igazolt, ami valószínűleg a KB-ek alacsonyabb előfordulási gyakoriságával magyarázható. Viszont megfigyelték, hogy emlőcarcinoma lényegesen gyakrabban fordul elő alkoholt fogyasztóknál. Az USA-ban végzett prospektív 45 709 ápolónőn végzett vizsgálat kimutatta, hogy a mortalitás enyhe cardiovascularis rizikóval együtt alkohol hatására nő-

vekszik, ami kis mennyiség esetén is érvényes. A mortalitás kismértékű csökkenése viszont 50 év alatti nőkben volt észlelhető mérsékelt alkoholfogyasztás esetén. Viszont fiatalabb, de 30 éven felüli asszonyoknál 2-es típusú diabetes esetében a KB rizikója kifejezetten csökkent, ha kis mennyiséget (0,1–4,9 g/d) fogyasztottak.

Érdekes orvosi probléma az infarktuson átesett betegek alkohol fogyasztását javasolni. Újabb két vizsgálat szerint kiderült, hogy kis mennyiség fogyasztása után a komplikációk előfordulási gyakorisága lényegesen csökken. Egy csoportvizsgálat keretében kiderült, hogy heti hét alkalommal fogyasztott alkoholos ital után a rizikó valóban kisebb volt, és itt nem volt különbség bor, sör és égetett szeszes italok között, vagyis a prognózis valóban jobb volt, mint absztinensekben.

Rendszeres alkoholfogyasztás következtében a vazoprotektív HDL-frakció mintegy 12%-kal magasabb 4–5 hét eltelte után. Elfogadott, hogy a HDL emelkedése farmakológiai szerekkel – statinok, fibrátok –, v. rendszeres testedzéssel is megvalósítható. Végeredményben a HDL-koleszterinfrakció emelkedésének lényeges szerepe van alkoholfogyasztás közvetített cardioprotektív hatásban. Ezzel szemben a trigliceridek emelkednek a HDL-koleszterin-koncentráció fokozódásával.

Rendszeres alkoholfogyasztás gátolja az ADP és kollagén által közvetített thrombocytáaggregációt, amit a Caerphilly prospective heart study vizsgálatban 1600, 49–66 év közötti férfiben igazoltak.

A korrelációt viszont nem az alkohol, hanem a zsír fogyasztása határozta meg. *In vitro* vizsgálatok derítették ki, hogy a vörösbort fenoljai közül a transz-reszveratrol és a kvercetin a thrombocytáaggregációt gátolja. Emberekben *in vivo*, friss szőlőlé gátolja a thrombocytáaggregációt, narancslének v. grapefruitnak nincs ilyen hatása. Az alkoholfogyasztás csökkenti a fibrinogénkoncentrációt. Az alkoholfogyasztás frekvenciájától függően nő a szöveti plazminogén aktivátor koncentrációja. Borban levő fenolok antioxidatív hatása erősebb, mint az E-vitaminé.



A vascularis endothel nagyszámú biológiai funkciója közül ismert, hogy az endothelialis NO-szintetáz úján NO-t termel. NO pedig gátolja a macrophagok és thrombocyták adhézióját az endothelen, ami lényegében az arteriosclerosis korai formája. In vitro vizsgálatok igazolták tartályokban tárolt vörösbarnak a NO-szintézist fokozó effektusát. Izolált humán coronariákon sikerült vörösbarnalaxációt kiváltani, amit az NO-szintetáz L-NMMA gátolt. Ha az endothel el-távolított, akkor a bor hatástalan volt, akárcsak a tiszta alkohol v. fehérbor (Moseli-rizling). Végeredményben az a helyzet, hogy a tartályokban érlelt boroknak nagyobb a vazóaktív hatású fenoltartalma, és pl. tannin és kvercetin hasonló effektusú, mint a vörösbarn. Hasonló eredményekhez jutottak szívkatétezesen átesett betegekben, ahol a vörösbarnok növelték a coronariás rezerváramlást. Vodkának nem volt ilyen hatása. Rendszeres alkoholfogyasztás hatására pl. az alkarban is fokozódott a keringés, ami endothelspecifikus, és kis mennyiségű alkohol esetében is kimutatható. Újabb vizsgálatok szerint izolált tenyészett endothelsejteken reszveratrol és polifenol vörösborkomponensek fokozzák az endothelialis NO-szintetáz aktivitását.

Fehérborokkal ellentétben a vörösbarnok kis koncentrációban olyan fenolokat tartalmaznak, melyek az angiotenzin II-t és a thrombocytanövekedési faktort (PDGF) stimulálják, a simaizomsejteket pedig gátolják. A PDGF-nek az arteriosclerosis kiváltásában különleges patogenetikai jelentősége van. A receptor gátlásának antiatheroscleroticus effektusa van a plakokban, ami apo-E-deficiens transzgen egerek vizsgálatában kiderült, emellett emlősökben endothelsérülés esetén gátolta az intima hyperplasiáját. Újabb vizsgálatokból az is kiderült, hogy vörösbarn a -PDGF-receptor ligandaktivált foszforilációját meg tudja gátolni. Összehasonlító vizsgálatokból az derült ki, hogy leginkább a vörösbarnban található catechinek gátolják a PDGF-receptor által közvetített szignáltranszdukciót.

Mindezen ismeretek birtokában új utak nyílnak meg a gyógyszeres terápiában, mivel hasonló effektusú gyógyszerek előállíthatók. Mindenestre érvényes Hufeland (1762–1832) megállapítása, akinek a javaslata szerint a bort csak az öröm napjaiban ajánlatos meginni, gond és bánat esetében viszont a lábakat, kezeket és az arcot ajánlatos lemosni vele, ami szerfölötti erőt ad.

Bán András dr.

## Betegbiztosítási kérdések

**A német egészségügyi ellátás reformja.** Jentsch, P. Fortschr. Med. 2002, 144, 47. sz. 59. o.

A német társadalombiztosító szeretné megreformálni a betegellátást. Ez azonban az orvosoknak azért sem tetszik, mert szerintük nem szolgálja a betegek érdekét. Ezért az orvosok az őket segítő nővérekkel nagy tüntetést szerveztek Berlinben.

A cikkből az derül ki, hogy a tervezett „reform” elsősorban a honorárium feltételein kíván változtatni. Az első jelentkezéskor a beteg közvetlenül fizessen az orvosnak és a végső összeg az eredménytől függ, azaz, hogy mennyi ideig van a beteg táppénzen (azaz milyen hamar gyógyul meg). Meghatározó még az is, hogy az adott betegséget egy előre megadott séma szerint kezelte-e, szakorvoshoz küldte-e. Ezzel az orvosi kezelés szabadságának elve sérül.

[Ref.: Felmerülhet az a kérdés, hogy ez a reform végső soron az orvos-beteg, vagy a biztosító érdekét szolgálja-e? Pedig ezt nekünk jó lenne tudnunk, hisz lényegileg azt a német mintát vesszük át, ami valahogy nem egyértelműen jó ott.]

Aszódi Imre dr.

## Diabetológia

**A glukagon-szerű peptid-1 csökkent éhomi szintje 2-es típusú diabetesben.** Legakis, I. N., Tzioras, C., Phenekos, C (27 Navarinou St., Choulargos 155 62 Athens, Görögország): Diabetes Care, 2003, 26, 252.

Újabb kutatások szerint a glukagon-szerű peptid-1-nek (GLP-1) fontos szerepe van a 2-es típusú diabetes patogenezisében, és dániai szerzők kimutatták, hogy ezen betegeknek GLP-1-et adva, a szer teljesen normalizálja az éhomi hyperglykaemiát, sőt csökkenteni képes a postprandialis glykaemiás növekedést is (Toft-Nielsen M. B. és mtsai: Diabetes Care, 1999, 22, 1137–1143.).

Az athéni Vöröskereszt Kórházban dolgozó szerzők azt vizsgálták, hogy a GLP-1 éhomi szintje hogyan alakul 2-es típusú diabetesesek és nem diabeteses kontrollok esetében. A 2-es típusú diabetesesek (26 fő) átlagos életkora 67,6 év, diabetesük tartama átlagosan 137 hónap, testtömeginde-

xük átlagosan 29,2 kg/m<sup>2</sup> volt. A kontrollként szolgáló egészségesek száma 15 (életkoruk átlaga 65,8 év, testtömegindexük átlagosan 28,1 kg/m<sup>2</sup> volt). A diabeteses betegeket diétán kívül metforminnal és/vagy sulfonilureával kezelték, és cukorháztartásukat ezzel a terápiával egyensúlyban tartották. A vérminták vétele reggel éjszakai éhezés és 24 órás alkoholabstinencia után teljes nyugalomban történt.

Összehasonlítva a diabeteses és az egészséges kontroll csoportot, azt találták, hogy az éhomi GLP-1-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a 2-es típusú diabetesesekben (23,8 ± 3,17 pg/ml vs. 76,4 ± 4,47 pg/ml). Ezzel szemben a plazma inzulin-koncentrációja szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollokban (20,9 ± 13,4 E/ml vs. 9,8 ± 1,3 E/ml).

Hasonló negatív korreláció volt a 2-es típusú diabetesesek HbA<sub>1c</sub>-szintjével, míg a diabetes időtartama és a GLP-1 viselkedése között összefüggést nem találtak.

A szerzők eredményei azt bizonyítják, hogy 2-es típusú diabetesben a GLP-1 csökkent éhomi szintjének valóban jelentősége van, de erre a magyarázat még nem teljesen tisztázott. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a diabetes időtartama és a GLP-1-szint disszociációja az enteroinsularis tengely korai károsodását jelzi-e.

Iványi János dr.

**A humán inzulin analóg aspart nem mindenható megoldás inzulinallergiában.** Takata, H. és mtsai (Kumon Y. = Second Dept. of Intern. Med., Kochi Med. School, Kohasu Okoh-Cho, Nankoku, Kochi 783-8505. Japán): Diabetes Care, 2003, 26, 253-254.

Úgy tűnt, hogy az egyre tisztítottabb inzulinfajták közül a humán inzulin az, amelyik alkalmazása során inzulinra visszavezethető allergiás jelenségek nem fordulnak elő. A gyakorlat azonban ennek ellenkezőjét bizonyította, mert szerencsére ritkán, de humán inzulinnal kezelték között is előfordulnak allergiás jelenségek.

A szerzők 53 éves nőbetegének 3 éve ismert 2-es típusú diabetesese. A betegség felfedezésekor a postprandialis vércukorszint 12,9 mmol/l volt, a HbA<sub>1c</sub> ekkor 10,2%. Először különböző per os antidiabetikumokra állították, ezekre végül a HbA<sub>1c</sub>-szint 6,8%-ra csökkent. Úgy tűnt tehát, hogy a beteg egyensúlyban van, de többször előfordult hyperglykaemia,



ezért a beteggel megegyeztek abban, hogy közepes hatástartalmú inzulinnal folytatják a kezelést (Novolet N, Novo Nordisk).

Két hónap múlva a beteg arról számolt be, hogy az injekció beadása helyén viszkető kiütések jelentek meg, ezért a beteg kezelését az analóg aspart és lispro készítménnyel folytatták. Miután azonban az allergiás jelenségek ekkor sem múltak el, az inzulinanalógok adását felfüggesztették.

Az elvégzett tájékoztató vizsgálatok szerint (semmilyen allergiás előzményre nem voltak adatok) 8%-os eosinophiliát, magas IgE-szintet és ugyancsak magas humáninzulin-specifikus IgE-szintet találtak. 52%-ban az antiinzulin antitestekre pozitív értéket kaptak, a bőrpróbák valamennyi Novo inzulin allergiás kitre pozitívak voltak. Biopsziát is végeztek a bőrből a pozitív tesztek helyén, ennek szövettani vizsgálata subcutan oedemat mutatott infiltráló sejtekkel, köztük eosinophilekkel. Így az inzulinallergia egyértelműen bebizonyosodott.

Mivel antiallergiás szer beiktatása sem hozott változást, az inzulinok és analógok adását felfüggesztették, és a beteget nagyon gondos diétával visszaállították per os antidiabetikumokra. Ezzel ismét 5,5%-os HbA<sub>1c</sub>-szintet tudtak elérni.

A szerzők következtetései szerint megdőlt az a vélemény, mely szerint az inzulinanalógok és közülük is elsősorban az aspart készítmény adása után nem jelentkezik allergiás jelenségek. Ezért szükségesnek látják az analóg inzulin készítménnyel kezelt betegek fokozott ellenőrzését is.

[Ref.: Közölt esetükben nyilván arról is szó volt, hogy a beteg fegyelmzetlenül viselkedett, hiszen végül pontosan kimért és betartott diéta mellett szénhidrát-anyagcseréjét újból rendezni lehetett per os antidiabetikumokkal.]

Iványi János dr.

**A szervezett csoportos oktatás hatása inzulinnal kezelt betegek diabetesének és hypoglykaemiájának kontrolljára.** Koev, D. J., Tankova, T. I., Kozlovski, P. G. (Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dánia): Diabetes Care, 2003, 26, 251.

A szófiai szerzők azt vizsgálták, hogy inzulinnal kezelt 1-es és 2-es típusú diabeteseseik (összesen 1369 beteg, a megbetegedés átlagos tartama 11,7, illetve 13,7 év) körében a szervezett csoportos oktatás (a csoportban részt vevők számát nem közlik) hatáso-

sabb-e a betegek további szénhidrát-anyagcseréjének alakulására, mint az egyéni tájékoztatás. A csoportos oktatás 3–5 naponként 10 alkalommal 45 percig tartott. Utána a betegek adatait 6 hónapon át ellenőrizték, és hasonlították össze a szervezett oktatásban nem részesültekével.

Az indulási HbA<sub>1c</sub>-szint mindkét csoportban magasabb, 9% feletti volt, 6 hónap múlva azonban a csökkenés szignifikánsan jelentősebb volt a csoportos oktatásban részesültek között. Az inzulin napi adagja az összehasonlítottak között nem változott, de a csoportosan oktatottak között az injekciók napi száma emelkedett, úgyszintén a vércukor-önellenőrzések száma is. A súlyos hypoglykaemia incidenciája hasonlóképpen szignifikánsan csökkent a csoportos oktatásban részt vettek között 0,18 esemény/6 hónap értékkel, míg a kontrollok között az incidenciája 0,03 esemény/6 hónap értékkel növekedett. Ezek az értékek az 1-es típusú diabetesesekre vonatkoztak. Ami a 2-es típusú diabeteseseket illette, közöttük a csoportosan oktatottak eredményei ugyancsak szignifikánsan jobbak voltak.

Az eredmények tulajdonképpen a vártak megfelelőek, a csoportos oktatásban részesülőkre személyenként is jobb hatással van a foglalkozás, a szerzők is azt tapasztalták, hogy könnyebben rá tudták venni mindkét típusú diabetesben szenvedőket arra, hogy vércukor-önellenőrzésüket sűrűbben végezzék, és a kapott értékeknek megfelelően a napi inzulininjekciók száma is ennek megfelelően növekedett, s a szénhidrát-anyagcsere ilyen módon is javult.

Iványi János dr.

**Több tényező intervenció és a cardiovascularis megbetegedés kialakulása 2-es típusú diabetesesekben.** Gaede, P. és mtsai (Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, 2820 Gentofte, Dánia): N. Eng. J. Med., 2003, 348, 383–393.

Ismeretes, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek cardiovascularis ok miatt bekövetkezett halálának kockázata 2–6-szor nagyobb, mint a nem diabeteses egyénéké. Éppen ezért érthető az a törekvés, hogy ezt a különbség csökkentsék.

A dániai Parving professzor és munkacsoportja rendkívül precíz módon megtervezett és végrehajtott, 8 évig tartó terápiás vizsgálat során arra kerestett és kapott választ, hogy már microvascularis szövődményű (jelen esetben nephropathia) 2-es tí-

púsu diabetesesek sorsa hogyan alakul akkor, ha tartósan konvencionális kezelésben részesülnek (a vérnyomást, a HbA<sub>1c</sub>-t, a lipideket és az esetleges aspirin adását tekintve). Ezzel szemben hogyan változik ugyanezen betegek sorsa cardiovascularis, tehát macrovascularis szövődmények felléptét illetően akkor, ha minden esetlegesen károsodó szervre figyelemmel a kezelést körültekintőbben alakítják ki. Az alapközlemény a Lancetben jelent meg 1999-ben (Gaede, P. és mtsai: Lancet, 1999, 353, 617–622). A jelenlegi tanulmányban a Steno-2 Study nevet adták.

A 169 microalbuminuriás beteg alkotta csoportból a terápiás szempontból 2 csoportra való kiválasztás előtt már 9 beteg kiesett, s így végül 80–80 beteg került a konvencionális, illetve intenzív módon kezelt közé. Közülük is majdnem arányosan halt meg 15, illetve 12 beteg (a cardiovascularis szövődmények száma egyformán 7 volt), s végül a konvencionálisán kezelt közül 63, a másik csoportból 67 beteg végleges adatait tudták értékelni. Az intenzív kezelés pontosított diéta (ezen belül pl. a telített zsírsavak bevitelének csökkentése), fokozottabb testmozgás, a dohányzás abbahagyása, 3 × 50 mg captoprilnak, illetve 2 × 50 mg losartannak megfelelő vérnyomáscsökkentő terápia, rendszeresen adott komplex vitaminterápia, napi 150 mg aspirin – a vizsgálat második periódusától minden betegnek – adásából állott. Amennyiben a HbA<sub>1c</sub> szintjét 6,5% alatt nem sikerült diétával és fokozott fizikai aktivitással 3 hónapnál hosszabb időn keresztül megtartani, lépcsőzetesen per os antidiabetikumok (metformin, illetve gliclidid) következtek. Ha ezekkel sem sikerült a szénhidrátházartást egyensúlyban tartani, akkor bedtime NPH inzulin is kaptak a betegek. Ha ennek napi adagja 80 E-t meghaladta és a beteg még mindig nem volt rendben akkor napi többször reguláris és NPH inzulin adására tértek. Az artériás hypertonia elleni kezelést ugyancsak lépcsőzetesen alakították ki, s amennyiben szükséges volt, az említett szereken kívül thiazidokat, kalciumcsatorna-blokkolókat és -receptor-blokkolókat is adtak. Dyslipidaemia befolyásolására atorvastatinból 80 mg maximális napi adagot adtak, ha a trigliceridszint volt izoláltan magas, akkor fibrátokat kaptak a betegek. A betegek átlagos életkora 55,1 év volt, a nyomon követési idő 7,8 év.

A kétfajta terápiával kezelték között 8 év múlva az optimális HbA<sub>1c</sub>-, a koleszterin-, a trigliceridszint, valamint a systolés vérnyomás 130 Hgmm alatti



értékének elérése az intenzív módon kezelték között szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a konvencionális terápiával kezelt csoportjához képest. Hasonlóképpen a napi vizeletalbumin-kiválasztás mértéke is szignifikánsan jobban csökkent az intenzív terápiában részesültek között.

Ami a macrovascularis szövődményeket illeti, a különbségek hasonlóképpen az intenzív kezelés előnyét bizonyították. Így az összesen 118 cardiovascularis esemény az intenzív módon kezelték 24%-ában míg a konvencionális terápiában részesültek 44%-ában fordult elő (a 7-7 halálos esetben nem volt csak különbség). Az

is megfigyelték, hogy a microvascularis szövődmények hogyan alakultak. Így diabeteses nephropathia kialakulása, illetőleg súlyosbodása duplája volt a konvencionális terápiával kezelték között (31 beteg vs. 16 beteg), sőt dializálásra 3 beteg került a másik csoport 0 betegével szemben. A retinopathia progresszióját tekintve is jelentős volt a különbség (51 beteg a hagyományos kezelésű csoportban, szemben az intenzív módon kezelték 38 betegével). Neuropathia vonatkozásában a perifériás neuropathia progresszióját tekintve jelentéktelen volt a 2 csoport között a különbség, de autonóm neuropathia az intenzív módon

kezelték között csak fele volt (24 vs. 43 beteg). Ami a hypoglykaemiás epizódokat illeti, természetesen az intenzív módon kezelték között ez többször előfordult – minor és major esemény – (42 eset vs. 39 eset), de ez a különbség nem volt szignifikáns.

A tanulmány bebizonyította, hogy a 2-es típusú és már microalbuminuriás diabeteses betegek többszörös kockázati tényezőit a tartós intenzív intervenciós kezelés eredményesebben befolyásolta, és kb. 50%-kal csökkentette a cardiovascularis és microvascularis események előfordulásának kockázatát.

Iványi János dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában juttassák el a Szerkesztőségbe. A híreket, pályázati hirdetményeket a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

## HÍREK

**A Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi tagozata** 2003. október 17-én (pénteken) rendezi meg *XLVII. Onkológiai továbbképző tudományos ülést*.

Helyszín: Albert Schweitzer Kórház Hatvan Balassi B. u. 16.

Téma: *Dűlmirigy és hólyagrákok*

Az ülés hivatalos elismerés alapján továbbképzésnek minősül és pontszerző. Tesztvizsgát is rendezünk. Részvételi díj nincs.

Minden érdeklődőt szívesen látunk.

**Budapesten** a József körúton *felnőtt háziiorvosi praxisjog* váratlan elhalálása miatt eladó.

Telefon: 466-9234

(06-20) 951-8090

(06-30) 600-9743

### Meghívó

**A Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Tudományos Bizottsága** (1096 Budapest Nagyvárad tér 1.) *„Genetika a klinikai gyakorlatban”* címmel tudományos ülést rendez.

Időpont: 2003. október 9. 14 óra

Helyszín: Szent István Kórház ebédlője

Üléselnök: Prof. Dr. Raposa Tibor

Program:

A modern „alkímia”, genetika: géntől a funkcióig

Prof. Dr. Falus András

Dyslipidaemiák genetikája

Prof. Dr. Császár Albert

Molekuláris genetikai vizsgálatok jelentősége hematológiai kórképekben

Prof. Dr. Matolcsy András

Minden érdeklődőt tisztelettel várunk.

**A Magyar Diabetes Társaság (MDT)** 2004. április 22–25. tartja *XVII. kongresszusát*.

A helyszín: Club Tihany, Tihany

Előadások bejelentési határideje:

2003. december 1.

A jelentkezési lap az MDT honlapjáról letölthető ([www.diabet.hu](http://www.diabet.hu)), ill. az megtalálható a Diabetologia Hungarica 2003/2. számában.

Felvilágosítást:

Jermendy György dr., az MDT főtítkára, 1106 Budapest, Maglódi út 89–91.

Tel/fax: (06-1) 260-7619

e-mail: [gyjermendy@mail.datanet.hu](mailto:gyjermendy@mail.datanet.hu)

Vándorfi Győző dr., a helyi szervezőbizottság elnöke

8200 Veszprém, Komakút tér 1.

tel: (06-88) 421-217;

fax: (06-88) 442-763

e-mail: [vandorfi@vnet.hu](mailto:vandorfi@vnet.hu)

**A Májkutatási Alapítvány és az International Medical Association for Experimental and Clinical Research** keretében a hepatológia legújabb eredményeinek bemutatásával továbbképző tudományos konferenciát szervezünk Bükkfűrdőn **„Hepatológia 2004”** címmel családorvosok, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvosok számára.

A konferencia időpontja 2004. február 13–14., helye: Bükkfűrdő, Danubius Thermal & Sport Hotel.

A konferencia meghívott előadói vezető magyar hepatológusok lesznek. Ezenfelül mód van előadás bejelentésére a hepatológia területéről, akár összefoglaló referátummal, akár pedig eredeti munkákkal, esetleg poszter bemutatással.

Február 14-én külön hepatológiai fórumot tartunk fiatal kutatók számára (lásd pályázat, OH jelen száma: 1963. oldal).

Előadás és poszter bejelentés határideje: 2003. október 31.

Részvételi jelentkezés (csökkentett regisztrációs díjjal) 2003. november 30.), Schäfer Mária (06-30) 984-6954, ill. Bárkovits Sarolta (06-20) 429-2245 Intermedicons Kft, 1458 Budapest 97, Pf. 32. Tel/Fax: 215-8039. Jelentkezési lap letölthető a [www.imar.hu](http://www.imar.hu) internetes címről.

Tudományos érdeklődés:

Prof. Dr. Fehér János (SE, II. Belklinika, Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel/fax: 317-4548

e-mail: [feher@bel2.sote.hu](mailto:feher@bel2.sote.hu)



## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A „Fodor József” Közegészségügyi Központ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (1097 Budapest, Gyáli út 3/a.) igazgatója pályázatot hirdet orvosi állás betöltésére a *Dietetikai Főosztályra*. Az állásra a táplálkozástudomány, illetve a gyógyélelmezés iránt érdeklődő orvos pályázatát várjuk.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, középfokú angol nyelv-vizsga, tárgyalási szintű angol nyelvtudás, számítógépes felhasználói ismeretek, előadói, oktatói készség.

Előnyt jelent: belgyógyász (vagy egyéb) szakvizsga, vezetői készség, jártasság matematikai statisztikai módszerek alkalmazásában.

A pályázathoz benyújtandó:

– részletes szakmai önéletrajz,

– a diploma, a szakirányú végzettséget, a nyelvvizsgát, az egyéb képesítéseket, valamint a MOK tagságot igazoló okiratok másolata.

Bérezés a Kjt. figyelembevételével, megegyezés szerint.

A pályázat benyújtásának határideje a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázat benyújtása: *Dr. Rodler Imre* igazgató főorvos részére.

**Székesfehérvári Dialízisközpont** keres fiatal orvosokat, rezidenseket *dializáló orvos* munkakörbe. Részmunkaidős alkalmazás is lehetséges. Betanulási lehetőséget biztosítunk, bérezés megegyezés szerint. Érdeklődni a (06-22) 501-148-as telefonszámon lehet.

A **Fővárosi Szent István Kórház** (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) főigazgatója pályázatot hirdet a *Pszi-chiátriai Osztályon szakorvosi* állás betöltésére.

Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat.

A pályázatokat az intézmény címére kérjük benyújtani.

**XVI. kerületi Szakrendelő röntgen szakorvost** keres hasi ultrahangos jártassággal. Lehet nyugdíjas is.

Érdeklődni lehet:

*Dr. Várkonyi Ákos* intézményvezető főorvosnál a 407-0001 telefonszámon, a Jókai u. 3. alatt található szakrendelőben.

## OH-QUIZ

A **CXXXVIII.** sorozat megoldásai: 1: **E**, 2: **D**, 3: **E**, 4: **E**, 5: **E**, 6: **E**, 7: **E**, 8: **E**, 9: **E**, 10: **E**.

*Indoklások:*

CXXXVIII/1. E. Az interferon autoimmun betegségeknél kontraindikált, így *nem* gyógyszere a reumatoid arthritisnek sem

CXXXVIII/2. D. Az acetaminophen (paracetamol) a legfontosabb képviselője azoknak a gyógyszereknek, amelyek előre megjósolhatóan, dózisdependens módon májkárosodást okozhatnak

CXXXVIII/3. E. Az indirekt hyperbilirubinaemia (oka lehet legtöbbször Gilbert-kór, ritkábban haemolysis) soha *nem* képezi ERCP indikációját

CXXXVIII/4. E. A diclophenac *nem* okoz pancreatitist

CXXXVIII/5. E. A felsoroltak közül az *alopecia* *nem* jellemző glucagonomára

CXXXVIII/6. E. A rohamokban jelentkező, sápadtsággal, verítékezéssel, hasi görcsökkel és hypertoniás krízissel járó rosszulletek *nem carcinoid*, hanem phaeochromocytoma gyanúját keltik

CXXXVIII/7. E. A nem szteroid gyulladáscsökkentők *nem* okonak malabsorptiót

CXXXVIII/8. E. Alkoholos hepatitisben a *bradycardia* *nem* jellemző komplikáció

CXXXVIII/9. E. Az alkoholos hepatitis kezelésében a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása *nem* jön szóba

CXXXVIII/10. E. Dekompenzált cirrhosisban az interferon kontraindikált, ez vonatkozik a HCV-okozta cirrhosisra is



## CXXXIX. sorozat

Instrukció: minden kérdés esetén az öt (vagy négy) válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

- CXXXIX/1. Mediastinalis nyirokcsomó-megnagyobbodást okozhat, *KIVÉVE*:
- A. Hodgkin-kór
  - B. B-sejt-lymphoma
  - C. sarcoidosis
  - D. *Pneumococcus*-pneumonia
- CXXXIX/2. Goodpasture-szindróma részjelensége, *KIVÉVE*:
- A. glomerulonephritis
  - B. tüdőfibrosis
  - C. purpurák
  - D. szeptikus lépnagyobbodás
  - E. bazálmembrán elleni antitest
- CXXXIX/3. A proton-pumpa-inhibitorokra jellemző, *KIVÉVE*:
- A. A  $H^+/K^+$ -ATP-áz pumpán keresztül hatnak
  - B. Adásukra megemelkedik a szérum-gasztrinszint
  - C. A *Helicobacter pylori*-infekció eradikációs kezelésének egyik összetevőjét képviselik
  - D. Kerülni kell együtt adásukat nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel gyógyszer-interakció miatt
- CXXXIX/4. A peptikus ulcus gyógyítására érvényes állítás, *KIVÉVE*:
- A. Általában mindegyik  $H_2$  blokkoló szer hatásos
  - B. A  $H_2$ -receptor-blokkolókat naponta egyszer vagy kétszer adjuk
  - C. A protonpumpa-gátlók ulcusban hamarabb okoznak fájdalom-mentességet mint a  $H_2$ -receptor-blokkolók
  - D. A protonpumpa-gátlók és a  $H_2$ -receptor-blokkolók egyformán 1 hét alatt a duodenalis fekély gyógyulásához vezetnek
- CXXXIX/5. Gyomorcarcinomára kell gondolni, *KIVÉVE*:
- A. Antacidákra nem javuló epigastrialis fájdalom és jelentős fogyás esetén
  - B. Ha a beteg újkeletű húsuporról számol be
  - C. Epigastrialisan tapintható reszisztencia és anaciditás
  - D. A bal supraclavicularis árokban tapintható nyirokcsomó
  - E. Több éve ismert hyperaciditas és duodenalis ulcus esetén
- CXXXIX/6. Recidiváló gyomorfekély esetén mi a teendő:
- A. A gyomor röntgenvizsgálata
  - B. *Helicobacter pylori* kimutatására ureakilégzési teszt végzése
  - C. megismételni a fekélyellenes kezelést protonpumpagátlóval
  - D. Gasztroszkópia, szövettani mintavételekkel
- CXXXIX/7. Ha egy 50 éves nem dohányzó, nem alkoholizáló férfi egy év óta fokozódó nyelési nehézségről és emésztetlen étel regurgitációjáról panaszkodik, mi lehet a gyanú?
- A. A nyelőcső heges stricturája
  - B. Bulbaris paralysis
  - C. Gastrooesophagealis reflux betegség
  - D. Achalasia
- CXXXIX/8. A fenti esetben mit mutathat a bárium-kontrasztanyagossal végzett röntgenvizsgálat?
- A. Tágult nyelőcsőtest és szűk cardia
  - B. Spastikus nyelőcső-kontrakciók
  - C. Egyenetlen szűkület a cardia felett
  - D. Kis diverticulum a nyelőcsőben
- CXXXIX/9. Az említett esetben a szóba jövő kezelés, *KIVÉVE*:
- A. Diltiazem
  - B. ballondilatáció
  - C. metoclopramid
  - D. cardiomyotomia
- CXXXIX/10. Az endomysiumellenes antitest melyik betegség diagnózisát támogatja?
- A. M. Crohn
  - B. colitis ulcerosa
  - C. autoimmun hepatitis
  - D. szisztémás lupus erythematosus
  - E. coeliakia

A megfejtések beküldési határideje: 2003. október 15.

A megfejtések levelezőlapra küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).

A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát sorsoljuk ki.

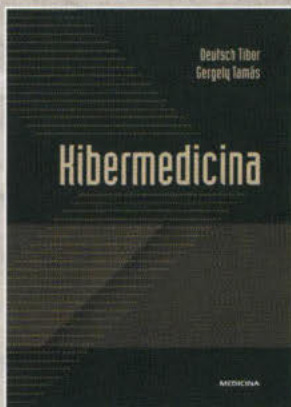
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a nyertes nevét a következő havi második számunkban közöljük.



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

## Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni. A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

A címben szereplő „kiber” előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraihoz hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképeségét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.

A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képletet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedlem: 308 oldal Bolti ár: 2200 Ft

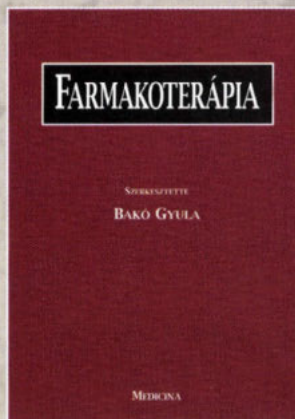
## Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza. Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmoduláris kezelési módokat, a hiperlipidémiákban alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követendő farmakoterápiás elveket fogja át.

Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedlem: 628 oldal Bolti ár: 5200 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293





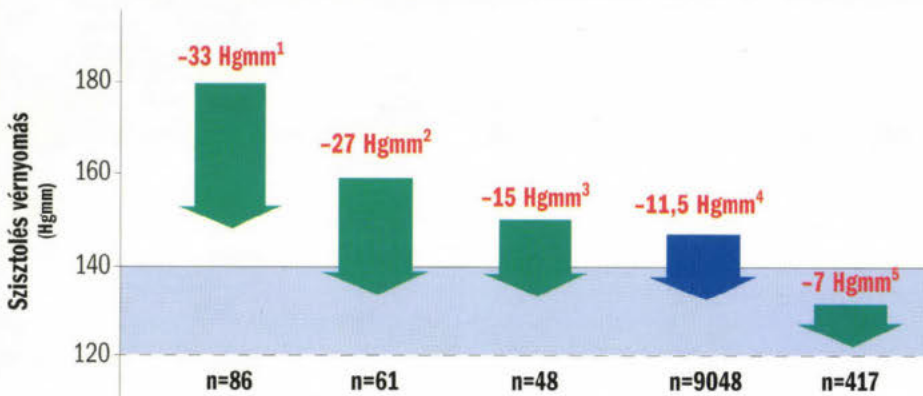
**NORVASC®**

Minden milliméter számít...

amlodipin

# Minden milliméter számít...

**NORVASC – a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást**



## NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást<sup>4</sup>
- kevesebb stroke fordul elő<sup>4</sup>
- kevesebb új diabetes<sup>4</sup>
- kevesebb K-anyagcsere-zavar keletkezik<sup>4</sup>

### Rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettánként.

**Javallatok:** Hypertonia vagy ischaemiás szívbetegség kezelése.

**Ellenjavallat:** Hatóanyag iránti túlérzékenység, gyermekkor, instabil angina, szignifikáns aorta stenosis, terhesség, szoptatás.

**Adagolás:** Naponta egyszer 5 mg, ami szükség esetén 10 mg-ra emelhető.

**Mellekhatások:** Fejfájás, ödéma, fáradékonyság, aluszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, kipirítás, palpitatio és szédülés. Ezenkívül a bélmozgás megváltozása, arthralgia, asthenia, dyspnoe, dyspepsia, gingiva hyperplasia, gynecomastia, impotencia, gyakoribb vizelés, hangulati változások, myalgia, vészketés, kiütések, látászavar és ritkán erythema multiforme fordul elő, igen ritkán – leginkább cholestásissal összefüggő – sárgaságot és májenzim-emelkedést jelentettek.

**Gyógyszerkölcsönhatások:** Ez ideig nem ismeretesek.

### Irodalomjegyzék

1. Calvo et al. Clin Drug Invest (19) 317-26, 2000. 2. Putnam et al. Am J Hypertens (13 pt2) 139A, 2000. 3. Grimm et al. Am J Hypertens (13 pt2) 134A, 2000. 4. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diureticum. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Inaf (ALLHAT), JAMA, 2002; 288:2981-2997. 5. Pitt et al. Circulation (102) 1503-10, 2000.

**Figyelmeztetés:** Terhesség és szoptatás időszaka alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Időseknek, vesebetegeknek és szívelégtelenségben szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Májkárosodás esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem dializálható.

**Megjegyzés:** Csak vényre adható ki.

**Csomagolás:** 30 tabl. (5 mg) – Fogy. ár: 3020 Ft. Tb.-tám.: 1624 Ft.

30 tabl. (10 mg) – Fogy. ár: 5144 Ft. Tb.-tám.: 2814 Ft.

További információkért kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot.

Az előírat OGYI eng. száma: 516/41/2002.

A NORVASC® a Pfizer bejegyzett védjegye

© 2003 Pfizer Inc. Minden jog fenntartva

Pfizer Kft. 1123 Budapest, Állottás utca 53. MOM Park „F” épület

NORV-2003/III/35





# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 41. szám

2003. október 12.

560 Ft

Onychomycosisok kezelése ..... 2003

## ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A D-vitamin-receptor genetikai polimorfizmusok  
populációgenetikai összefüggései klinikai kórállapotokkal ..... 2011

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése  
izotópdiagnosztikai módszerekkel endokrin orbitopathiában:  
a <sup>99m</sup>Tc-DTPA, a <sup>99m</sup>Tc-depreotid SPECT és az MR összehasonlítása ..... 2017

## KAZUISZTIKA

Bazális impresszió által okozott befolyásolhatatlan  
hypertonia kezelése densitávolítással ..... 2025

Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia ..... 2029

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az aranyérbetegség kezelése ..... 2033

A krónikus pancreatitis kezelése ..... 2035

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK ..... 2039

KÖNYVISMERTETÉSEK ..... 2046

HÍREK ..... 2047



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



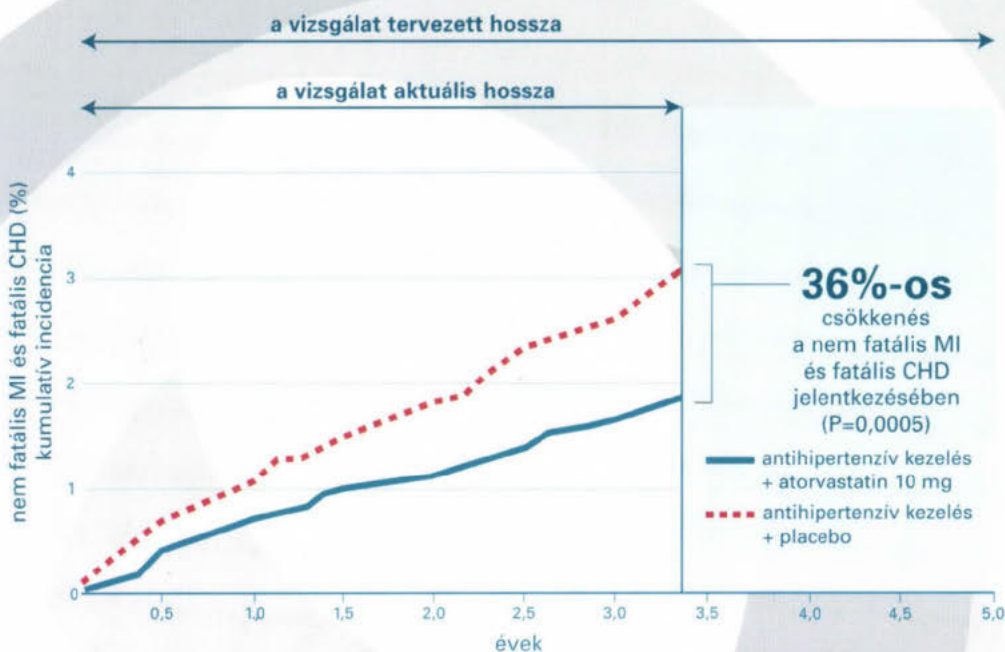
# MÉRFÖLDKŐ JELENTŐSÉGŰ ÚJ STATINVIZSGÁLAT<sup>1</sup>: A LIPIDCSÖKKENTŐ ÁG EREDMÉNYE



**SORTIS**  
atorvastatin calcium  
tablets

## 10 mg atorvastatin szignifikánsan csökkentette a CV-eseményeket

### A nem fatális MI és fatális CHD kiemelkedően szignifikáns csökkenése a vizsgálat korai lezárását eredményezte<sup>1</sup>



### A fatális és a nem fatális stroke szignifikánsan, 27%-kal csökkent már a vizsgálat 3,3 éve után<sup>1</sup>

### A CV-események szignifikáns csökkenése, függetlenül a kiinduló TC-értékektől<sup>1</sup>: a CV-előnyök következetesen jelentkeztek a betegekben, 5,6 mmol/l TC-érték felett vagy alatt egyaránt

### Bizonyított előnyök egyedülálló betegpopulációban<sup>1</sup>: a vizsgálatban részt vevő 10 342 beteg hipertónia miatt (célértékig) kezelték, koleszterinszintjük normális vagy enyhén emelkedett volt (TC-szint $\leq 6,5$ mmol/l)

Rövidített alkalmazási előírás  
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtablettá

ATC: C10AA05

**Hatásanyag:** 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvastatinum (atorvastatin-kalcium formájában) filmtablettaként. **Javallatok:** A diéta kiegészítésénél az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és triglicerid-szint csökkentése, primer hiperkoleszterinemiában, beleértve a familiáris hiperkoleszterinemiát (heterozigóta forma) és kevert hiperlipidaemiában (Fredrickson szerinti IIa és IIb típusú), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Homozigóta:** familiáris hiperkoleszterinemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlzott éhség, aktív májbetegség vagy a szérumszaminázok tisztázatlan emelkedése a normális érték háromszorosára fölé; myopathia; terhesség, szoptatás; fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára. **Adagolás:** Az atorvastatin alkalmazása előtt a betegeknek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvastatin kezelése ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag naponta 1-szer 10 mg atorvastatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelési célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 héten vagy nagyobb időközönként módosítani a klinikai képek megfelelően módosítani. **A maximális napi adag:** 1-szer 80 mg. A gyógyszerrel bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni. Beszűkített vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakoncentráció vagy a lipidekre kifejtett hatás nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások:** Általában jól tűrhető, a mellékhatások többsége enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 % vagy több mint 1 %) székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, éhségtértség, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumszamináz emelkedést több, mint a normális érték felső határának 3-szorosát a Sortis-szal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek.

A Sortis felírása előtt kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot! Az ASCOT vizsgálat bekerülése az alkalmazási előíratba folyamatban van.

1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158.  
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;19:1139-1147.

CV: cardiovascularis; MI: szívinfarktus; CHD: coronariára eredetű szívbetegség; TC: összkoleszterin

A szérumszaminázaktivitás (CPK) aktivitás emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortis-szal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a szedett be izomfájdalmáról, az izomzat érzékenységről vagy gyengeségről. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvastatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, az azol-típusú antimikotikumok vagy ritmusszabályozók (szcni) együtt adása növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhet ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következtében - vesetelégtelenséghez vezet. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjában a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként el kell végezni a májenzimok próbakat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvastatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyeltek szövődménymentes myalgia, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvastatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathia lehet kórokozó, ill. feltételezem. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérében. Ha az húzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határérték tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvastatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt.

**Megjegyzés:** csak vényre adható ki.  
**Csomagolás:** 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtablettá.  
**További információ:** ld. részletes alkalmazási előírat.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/01/01



**Pfizer Kft.**  
Alkotás u. 53. MOM Park „F” Épület  
1123 Budapest, Hungary  
1384 Budapest, Pf. 735



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 41. szám – 2003. október 12.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by  
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,  
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors  
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers  
Gulácsi László dr., Jermendy György dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),  
P. G. Forbath dr. (Toronto), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),  
N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.  
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,  
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon  
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú  
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,  
negyedévre 6 000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002





# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 41. szám – 2003. október 12.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 12., 2003. Volume 144. No. 41.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Onychomycosisok kezelése  
Halmy Klára dr. 2003

## ÖSSZEFOGLALÓ REFERATUMOK

A D-vitamin-receptor genetikai polimorfizmusok  
populációgenetikai összefüggései  
klinikai kórállapotokkal  
Györrfy Balázs dr., Szabó András dr.,  
Vásárhelyi Barna dr. 2011

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése  
izotópdiagnosztikai módszerekkel endokrin  
orbitopathiában: a <sup>99m</sup>Tc-DTPA,  
a <sup>99m</sup>Tc-depreotid SPECT és az MR összehasonlítása  
Galuska László dr., Nagy Endre dr.,  
Szűcs-Farkas Zsolt dr., Szabados Lajos dr.,  
Garai Ildikó dr., Szabó Jenő dr., Varga József dr.,  
Leövey András dr. 2017

## KAZUISZTIKA

Bazális impresszió által okozott befolyásolhatatlan  
hypertonia kezelése densitásvolitással  
Barzó Pál dr., Vörös Erika dr., Csajbók Éva dr.,  
Ábrahám György dr., Légrády Péter dr.,  
Deák Gábor, Veres Róbert dr. 2025

Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia  
Tóth Miklós dr., Speer Gábor dr., Patócs Attila dr.,  
Salamon Dániel dr., Lakatos Péter dr.,  
Rácz Károly dr., Tulassay Zsolt dr. 2029

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az aranyérbetegség kezelése  
Nagy Attila dr. 2033

A krónikus pancreatitis kezelése  
Pap Ákos dr. 2035

FOLYÓIRATREFERATUMOK 2039

KÖNYVISMERTETÉSEK 2046

HÍREK 2047

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK 2048

Treatment of onychomycoses  
Halmy, K. 2003

## REVIEW ARTICLES

Clinical significance of vitamin D receptor  
genetic polymorphisms  
Györrfy, B., Szabó, A., Vásárhelyi, B. 2011

## ORIGINAL ARTICLES

Assessment of disease activity in Graves'  
orbitopathy with different methods:  
comparison of <sup>99m</sup>Tc-DTPA SPECT,  
<sup>99m</sup>Tc-Depreotide SPECT and MRI scores  
Galuska, L., Nagy, E., Szűcs-Farkas, Zs., Szabados, L.,  
Garai, I., Szabó, J., Varga, J., Leövey, A. 2017

## CASE REPORTS

Odontoidectomy in the treatment of medically  
refractory, neurogenic hypertension  
Barzó, P., Vörös, E., Csajbók, É., Ábrahám, Gy.,  
Légrády, P., Deák, G., Veres, R. 2025

Familial hypocalciuric hypercalcaemia  
Tóth, M., Speer, G., Patócs, A., Salamon, D.,  
Lakatos, P., Rácz, K., Tulassay, Zs. 2029

## EVERYDAY PRACTICE

Treatment of haemorrhoids  
Nagy, A. 2033

Treatment of chronic pancreatitis  
Pap, Á. 2035

FROM THE LITERATURE 2039

BOOK REVIEWS 2046

NEWS 2047



# Onychomycosisok kezelése

Halmy Klára dr.

Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet, Mikológiai Laboratórium, Debrecen  
(laboratóriumvezető: Halmy Klára dr.)

A szerző áttekintést ad az onychomycosisok prevalenciájáról, az azt befolyásoló tényezőkről. A kórkép kiváltásában a hajlamosító tényezők közül az életkor, valamint különböző predisponáló betegségek játszanak szerepet. A megbetegedés gyakoribb a láb-, mint a kézkörmökön. A betegség típusai közül a dermatophytonok által okozott distalis subungualis forma a leggyakoribb. A sarjadzó és penészgombák elsősorban kontaminánsként szerepelnek. Az újabb diagnosztikai eljárások hozzásegítenek a diagnózis pontosításához, de nem pótolják az alapvető mikológiai vizsgálatokat. A kezelés előterébe kerültek a belsőleg adagolható antifungális gyógyszerek, melyek közül a fluconazol-, itraconazol- és terbinafin-származékok kellő biztonsággal alkalmazhatók a megfelelő kautélák mellett. Mindhárom gyógyszerrel – főként a kézkörmöknél – 70–80%-os gyógyeredmények érhetők el. Amennyiben kombinált kezelést, mint orális antimycoticum és gombaellenes körömlakk vezethető be, vagy orális kezelés mellett a körömlemez beteg részeinek sebészetileg, lézerrel, vagy kémiai úton való eltávolítása is megtörténik, úgy a gyógyeredmények javulnak. A körömállományban esetlegesen fennmaradó, túlélő gombaelemek ismételten fellobbanthatják a betegséget. A recidívák kiváltásáért a lábbelik fertőtlenítésének elmaradása is okolható. A gyógyszerek megválasztásánál figyelembe kell venni a gyógyszerkölcsönhatásokat is. Mindhárom orálisan alkalmazható antimycoticum csekély, 1–20% közötti mellékhatással rendelkezik, melyek közül a gastrointestinalis tünetek a leggyakoribbak. Mérsékelt gyakorisággal a májenzimszint átmeneti emelkedése előfordul, de az eltérések a kezelése befejeztével normalizálódnak.

**Kulcsszavak:** onychomycosis, orális kezelés, kombinált terápia, kezelési eredmények, mellékhatások, relapsus, reinfekció, gyógyszer-interakció

**Treatment of Onychomycoses.** The author reviews the prevalence of onychomycoses and the factors influencing it. Among the precipitating factors, age and various predisposing diseases play a role in the development of the disease. The problem affects the toenails more frequently than the fingernails. Distal subungual onychomycosis caused by dermatophytes is most often seen among the various types of the disease. Yeasts and moulds mainly act as contaminants. New diagnostic methods facilitate more precise diagnosis but they cannot replace basic mycological investigations. Orally administered antifungal agents have appeared in the foreground of treatment. Among them fluconazole, itraconazole and terbinafin derivatives can safely be applied in combination with certain cauterants. Each of the three agents are effective in approximately 70–80% of cases, especially when applied on fingernails. Combined therapy, such as the application of oral antimycotics and antifungal lacquerers or oral treatment accompanied by the surgical, laser or chemical removal of the affected nail regions, can improve the results. Surviving fungal residues in the substance of the nail may restart the disease. Relapse may also be attributed to neglecting the disinfection of shoes. When choosing the drugs, drug interaction should also be considered. The above three oral antimycotics have few (1–20%) side effects, gastrointestinal ones being the most common among them. A transitory elevation in hepatic enzyme levels may sometimes occur but the changes go back to normal after treatment is over.

**Key words:** onychomycosis, oral treatment, combined therapy, treatment results, side effects, relapse, re-infection, drug interaction

Az onychomycosisok előfordulása és kezelésének problémái az orvosi mikológia egyik legfontosabb kérdéskörévé váltak az utóbbi évtizedben. A betegség a civilizáció kezdetével és előrehaladásával párhuzamosan alakult ki (15). A kórfolyamat a köröm egy részére, vagy az egész körömállományra kiterjedhet. Szövődményei közé tartoznak a mikotikus ekcemák, dyshidrosisok, az erysipelas, cellulitis, osteomyelitis és a thrombophlebitis. Szerepet játszhat az erythema nodosum, vasculitis nodularis és az ulcus cruris gyógyulásának korlátozásában is.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

## Prevalencia

Az onychomycosisok elterjedésével kapcsolatban számos adat áll rendelkezésre az európai országokból és az USA-ból is. A prevalenciát a felnőtt populációban 2–20% között adják meg (15, 20, 21, 28). Az onychomycosis a felszínes mikológiai kórképek 30%-át (31), a körömbetegségek 50%-át képezi (25).

A kor előrehaladtával a prevalencia növekszik, 60 éves kortól 40–50%-os az előfordulás (35). A kórkép gyermekkorban ritka (0,2–1,0%), előfordulásával azonban mégis számolni kell (31).



## Hajlamosító tényezők

Az ép immunrendszerű – elsősorban intakt celluláris védekezésű – egyének körömgombás fertőzései általában külső körülményekre vezethetők vissza. Ilyenek pl. a traumák a körömágy-, lemez-, vagy a mátrixrégiókban, ez a sportolóknál (atléták) a leggyakoribb (35).

Az onychomycosisra hajlamosító tényezők köre egyre inkább bővül. Sokkal gyakoribb diabeteses egyéneknél (18, 35, 37), vénás és artériás keringési megbetegedésekben, nyirokkeringési zavarokban, elhízásban, hyperhidrosisban (35, 37), vérképzőszervi megbetegedésekben, tumorokban és HIV-fertőzésben, valamint egyéb immundeficienciában (31, 35).

## Lokalizáció és felosztás

A lábköröm : kézköröm érintettségének aránya 4 : 1 (36). Az onychomycosisok négy specifikus klinikai típusa ismert, nevezetesen a distalis és lateralis subungualis, a superficialis (fehér), a proximalis subungualis és a totális dystrophiás (15). Az úgynevezett endonyx onychomycosist önálló típusba sorolják (2, 15). Ebben a formában a kórokozók a körömlemez a ujjpulpán keresztül érik el, annak felszínes és mély rétegeibe is behatolnak, tejfehér elszíneződés mellett lamelláris töredezettséget idéznek elő. Többnyire endothrix gombák (*Trichophyton soudanense*, *Trich. violaceum*) okozzák. A hajas fejbőr mikózisához társulnak és autoinokuláció révén alakulnak ki. A leggyakoribb megbetegedési forma a distalis és lateralis subungualis onychomycosis, amelyet általában a dermatophytonok hoznak létre (37).

## Kórokozók

A kórokozó gombák behatolhatnak épnek tűnő és előzetesen károsodott dystrophiás körmökbe. A fő kórokozók a dermatophytonok, közülük is elsősorban a *Trichophyton rubrum* (13, 15, 31, 45). A dermatophytonok által termelt keratinázok és proteolitikus enzimek elősegítik a körömbe jutásukat (45). A sarjadzó gombák és egyes penészgombák többnyire kontaminánsok, mivel nem rendelkeznek keratinbontó képességgel (45). A nem dermatophytonok által okozott onychomycosisok előfordulási gyakorisága 1,5–2,5%-ra tehető (31). A *Candida albicans* primer kórokozó voltát elismerték, míg más sarjadzó gombák szerepét csak fenntartásokkal (27, 31). A penészgombák közül a *Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Aspergillus* és a *Scytalidium dimidiatum* többnyire kontaminánsok vagy szekunder kolonizálók (31).

## Diagnosztika

Az onychomycosis diagnosztizálása nem mindig könnyű feladat. Klinikailag a dystrophiás körömmel és számos bőrbetegség (psoriasis, lichen ruber planus, krónikus ekzema) körömtünetével könnyű összetéveszteni. Mikológiaiilag a diagnosztika alapvetően a mikroszkópos és tenyésztéses vizsgálatokon alapszik (14, 15). A Sabouraud dextrose agaron, illetve szelektív táptalajokon való, három alkalommal történő kitenyészthetőséget értékelik pozitívnak (14). Újabban immunkémiai, flow citometriás, PCR és fluoreszcens festési eljárásokat vezettek be a diagnosztikába (14, 31). Ezek a módszerek jóllehet nagyobb szenzitivitásúak, de nem pótolják a rutin diagnosztikát (15).

## Kezelési módok

Az onychomycosisok kezelése az esetek egy részében problematikus és ma sem megoldott. A körömlemez kisebb elváltozásainál, a mátrix és a lunula épsége mellett, valamint csak néhány köröm laesiója esetén elegendő a külső kezelési eljárásokra hagyatkozni. Ehhez kapcsolhatók azok az esetek is, amikor – elsősorban a múltban lezajlott hepatitis vagy hepatikus károsodás, valamint a vérképzőszervi problémák miatt – belső terápia nem alkalmazható. A belső kezelés bevezetését financiai tényezők úgyszintén korlátozhatják. A mérsékelt körömkárosodások kezelésére számos lokális antimycoticus ecsetelő, kenőcs, krém, valamint amorolfin és ciklopirox körömlakk áll rendelkezésre. Sebészi körömel-távolítást általában csak indokolt esetekben végeznek. Kémiai úton történő körömléoldást a terápia gyorsítása érdekében alkalmaznak. A helyi kezelések hátránya az, hogy hosszadalmasak és gondos, mindennapos ténykedést igényelnek.

Az utóbbi években az onychomycosisok orális terápiaja került előtérbe. Kedvezően alkalmazható szervezetkímélő, jól tolerálható gyógyszerek állnak rendelkezésre, amelyekkel gyorsítani lehet a gyógyulás folyamatát. Ez a kezelési mód lehet folyamatos és intermittáló. Az utóbbi eljárás farmakokinetikailag előnyösebb, kevésbé terheli a szervezetet és ugyanakkor költséghatékonyabb is (20).

## Gyógyszerek

Két antifungális szert, a griseofulvint és a ketokonazolt (Nizoral) ma már nem alkalmazzák az onychomycosisok kezelésére. A közelmúltban való kiterjedt terápiás felhasználásuk miatt azonban ismeretűsükre kitérünk.

### Griseofulvin

Benzfuran vegyület, 1939-ben állították elő *Penicillium griseofulvum*-ból és 1958-ban került először al-



kalmazásra. A gyógyszer gátolja a gomba nukleinsav- és kitinszintézisét, valamint a sejtsztódást.

A dermatophytonokra fungistaticus, a sarjadzó gombákra, penészekre és dimorf gombákra hatástalan. A májban metabolizálódik. A griseofulvinnal végzett gyógykezelés csak hosszadalmas alkalmazás mellett lehet eredményes. Így lábköröm-gombásodás esetén a kezelést egy éven túl is fenn kell tartani. A terápia eredményessége kismértékű, csak a dermatophytonok által okozott fertőzésekben hatásos (6, 28). Egyes országokban mikronizált kiszerezési formában még alkalmazzák a hajszálmycosisainak kezelésére (20). Onychomycosisban a napi dózisa 500 mg. Mellékhatásai: gastrointestinalis tünetek, gyógyszerexanthema, fotoszenzibilizáló hatás és májenzimszint-emelkedés. Griseofulvin alkalmazásakor magas recidívarátával kell számolni (6, 28).

#### *Ketokonazol (Nizoral)*

Szintetikus imidazolszármazék, amelyet 1980 óta alkalmaznak (20). Az azol típusú antimycoticumok hatásmechanismusához hasonlóan a gomba citokróm P-450 enzimhez kapcsolódó 14-alfa-demetiláz gátolja. Ennek következtében a lanosterol nem alakul át ergosterollá. Az ergosterol a gombamembrán működésének nélkülözhetetlen eleme, hiányában a sejtmembrán permeabilitása fokozódik. Fungistaticus a dermatophytonokra, sarjadzókra és egyes penészgombákra. A májban metabolizálódik és főként az epével választódik ki. A szervezetből a széklettel és a vizelettel ürül ki. Számos mellékhatása van: gastrointestinalis és hematológiai eltéréseket okozhat. Idioszinkráziás hepatitist indukálhat 1:15000 gyakorisággal. Onychomycosisban napi 200 mg dózissal 4–6 hétig alkalmazzák, de súlyos mellékhatásai felhasználásának gátat szabnak.

#### *Fluconazol (Diflucan, Mycosyst)*

Triazol vegyület, amely az azol típusú antimycoticumokhoz hasonlóan a gombák sejtmembránjának ergoszterolszintézisét gátolja. A májban a citokróm P-450 rendszerhez kapcsolódva a rendszer 3A4 izoenzimjére hat, de hatása a többi azol típusú antimycoticumokéhoz képest mérsékelt. Fungistaticus, széles hatásspektrummal rendelkezik. *In vitro* gátolja a sarjadzókat, dermatophytonokat és némely penészgombát is (16, 19). Kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, orálisan gyorsan és jól felszívódik. Felszívódását a táplálék és a gyomorsav szintje nem befolyásolja. Hidrofil tulajdonságai révén egyenletesen és jól eloszlik a szervezetben. A plazmafehérjékhez csak kismértékben (11%) kötődik. A bőrhöz és a körömhöz igen jó az affinitása. Felhalmozódása körmökben a plazmabeli koncentráció akár 50-szeresét is eléri (19). A körömben maximális koncentrációját 5–7 hónap múltán éri el, és a kezelés befejezése után még 4–5 hónapig a körömállományban marad (40). Biológiai hasznosíthatósága 90%-nál magasabb, eliminációs felezési ideje hosszú, mintegy 24–30 óra. A gyógyszer 80%-a változatlan formában ürül ki a vizelettel.

A flukonazol kedvező farmakokinetikai tulajdonságai és a kórokozókra kifejtett széles spektrumú ha-

tása miatt már 1988-tól bevezetésre került az onychomycosisok terápiájába (20). Adagolása folyamatos és intermittáló lehet. A kezelési tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy az intermittáló kezelési eljárások eredményesebbek (42). A terápiás hatásban nem találtak lényeges különbséget a 150, 300 és 450 mg dózisok között (13). Intermittáló terápiája heti egyszeri 150 mg, kézkörömfertőzéseknél átlagosan három, lábkörömfertőzésekben 6–9 hónap közötti időtartamban. A gyógyszer a köröm teljes lenövéséig adható.

#### *Itraconazol (Orungal)*

Triazol vegyület, amely a gomba sejtmembránjának ergoszterolszintézisére hat (9) a citokróm P-450 enzimrendszer CYP 3A4 izoenzimjének gátlása révén (32). Kötődése a gomba citokróm P-450 enzimrendszeréhez erősebb, mint a humán máj esetében, ezért a májsejtekben a szteroidmetabolizmust nem befolyásolja (29). Hatásspektruma kiterjed a dermatophyton, sarjadzó, penész- és dimorf gombákra is (5). Primer fungistaticus, de fungicid hatással is rendelkezik (8). Felszívódása gyors, amelyet a gyomor pH-ja befolyásol (8). A gyógyszer bevétele ezért étkezéssel vagy közvetlenül az után ajánlott. A plazmafehérjékhez való kötődése a fluconazzal szemben nagyfokú (99%). Lipofil és keratinofil tulajdonságai miatt nagy affinitást mutat a bőr és szaruképletek keratinocitáihoz (29). Elsősorban a faggyúban, kisebb mértékben a verejtékben választódik ki. A faggyúban és a szaruképletekben tízszer magasabb koncentrációt ér el, mint a plazmában (9). A gyógyszer egy hét alatt ér el a kéz, két hét alatt a lábkörömökbe (20, 24). A körömgáton és a mátrixon keresztül penetrál a körömlémezbe (24). A kezelés befejezése után még 6–9 hónapig a körömállományban marad (20, 24). A biológiai hasznosíthatósága nagyfokú, eliminációs felezési ideje hosszú. Főként a májban metabolizálódik, és zömmel a széklettel, kismértékben a vizelettel távozik a szervezetből.

Az itraconazolt 1987-ben alkalmazták először folyamatos kúrában az onychomycosisok kezelésére (20). Jó farmakokinetikai tulajdonságai lehetővé teszik az intermittáló vagy lökéskezelést. A terápiás tapasztalatok ezt a kezelési módot – a folyamatos gyógykezelésekkel szemben – előnyösebbnek találták (20, 25). Az intermittáló terápiában havonta egy héten át napi 2 × 200 mg-ot ajánlanak a kézköröm onychomycosisban, míg lábköröm onychomycosisában 3–4 kúrában alkalmazzák (10). A követéses vizsgálatok ugyanakkor arra is felhívták a figyelmet, hogy a lábköröm-mycosisokban 4 kúra alkalmazása kívánatos (10, 15, 47).

#### *Terbinafin (Lamisil, Terbisil)*

A terbinafin allylaminszármazék. Gombákra kifejtett hatásában jelentősen különbözik az azol típusú antimycoticumoktól. Támadáspontja az ergoszterol bioszintézisének egy korábbi fázisára irányul, amelyben a szkvalén epoxidáz működését gátolja (41). Ennek következtében a szkvalének nem bomlanak le, és felhalmozódva a gombákra fungicid hatást fejtenek ki (38). Mivel a gyógyszer a citokróm P-450 enzim-



rendszerre nem hat, ennek tulajdonítható, hogy a gyógyszer interakcióinak száma is kevesebb (39). Széles hatásspektrummal rendelkezik. Jellemző, hogy a dermatophytonokra már kis koncentrációban is fungicid hatást fejt ki (42). Sarjadzó gombákra irányuló hatása megosztott. A *Candida parapsilosis*-ra és *rugosara* primer fungicid, a többi sarjadzóra fungistaticus (26). A penész- és dimorf gombákra is fungicid hatást fejt ki (42). A gyógyszer gyorsan és jól felszívódik, felszívódását az étkezés és a savviszonyok nem befolyásolják (3). Erősen kötődik a plazmafehérjékhez (99%). Lipofil, keratinofil karakterű. Főként faggyúval választódik ki, a szaruképletekben pedig felhalmozódik. A körömlemezbe a körömágyon valamint a mátrixon keresztül jut el (3). Egy hét alatt a kéz, míg két hét alatt a lábkörmökben is megjelenik (41). Körömbeli koncentrációja messze meghaladja a minimális gátlási koncentráció (MIC) értékét (41). A kezelés befejezése után 6–9 hónapig a körömállományban marad (41). Biológiai hasznosulása a 90%-ot meghaladja, eliminációs felezési ideje 17 óra. A májban metabolizálódik, kiválasztása főként a vizelettel történik.

A terbinafint az onychomycosisok kezelésére először Angliában vezették be 1991-ben. Azóta a kezelték száma meghaladja a 15 milliót (17, 36). Elsősorban folyamatos kúraban alkalmazzák napi 250 mg dózisban. A kezelési időtartam kézkörmöknél 6 hét, lábkörmöknél 3 hónap. Újabb ezeket a kezeléseket individuális módon meghosszabbítják (15, 44). Intermittáló terápiában is bevezetésre került. Ennek hatásossága a folyamatos kezeléshez hasonló (1, 47).

## A kezelések eredményei

A fluconazzal, itraconazzal és terbinafinnal folytatott orális terápia tapasztalatait összegezve az alábbiakat állapíthatjuk meg:

1. A terápia hatékonysága közvetlenül a kezelések befejezése után kisebb, mint a követések folyamán.

2. A kézkörmök terápiás eredményei a gyorsabb lenövési idő és a jobb keringési viszonyok miatt jobbak, mint a lábkörmök esetén.

3. A mikológiai gyógyulás előbb következik be, mint a klinikai.

Fluconazzal a klinikai gyógyulás 34–80%-os (13, 22, 34), a mikológiai gyógyulás 60–90%-os gyakoriságú (22, 34). Az itraconazol intermittáló kezeléseknél a klinikai gyógyulás 40–90%-os (21, 23), míg a mikológiai gyógyulás 60–90%-os hatékonyságú (21, 23). Terbinafinkezeléseknél a klinikai gyógyulás 40–100%-os (12, 21, 48), a mikológiai gyógyulás 70–100%-os (21, 48).

A követéses vizsgálatokban a terápiák eredményei határozottan javulnak. A kezelések sikerét az életkor mellett a különböző hajlamosító tényezők és betegségek nagymértékben befolyásolhatják. Annak megállapításánál, hogy a kezelt beteg gyógyult-e döntően a mikológiai gyógyulást kell alapul venni (47).

## Követéses vizsgálatok

A kezelések befejezése után a beteg állapotát hónapokon, de éveken át is követik. A teljes gyógyulás próbaköve a több év múltán is fennálló tünetmentesség.

A legtöbb követéses vizsgálatot terbinafinnal végeztek. A körmök 1,5–2 éves követésnél a kezelték 70–80%-ában klinikailag és mikológiai gyógyultak maradnak (6, 28). Négy, 4,5–5 éves követésnél ez az érték 31–80%-os volt (21, 44, 48). Az itraconazol intermittáló adagolásánál 1,5 év múlva a betegek 40%-a (43), 2 év múlva 23%-a (6), majd 4,5 év után már csak 13%-a volt tünetmentes (44).

Fluconazolterápia mellett 0,5, majd 2 éves követéskor a körmök a kezelt betegek 40–80%-ában gyógyultak maradnak (22, 34).

## A kezelések eredményeinek összehasonlítása

A korábbi vizsgálatok a terbinafin- és griseofulvin-terápia eredményességét hasonlították össze (30). Valamennyi esetben az mutatkozott, hogy a terbinafin hatásosabb, mint a griseofulvin: a globális gyógyulás terbinafinkezelések esetében elérte a 80%-ot, míg a griseofulvin hatásossága 45% alatt maradt. A vizsgálatokat végzők többsége a folyamatosan adagolt terbinafin és az intermittáló kezelésben alkalmazott itraconazol klinikai és mikológiai hatásosságát a kezelések után és a követéses vizsgálatokban is összehasonlította. Megfigyeléseik szerint a terbinafinkezelés a klinikai és mikológiai gyógyulás terén is sokkal jobbnak bizonyult. Terbinafinnal 70–80%-os, itraconazzal 25–60%-os gyógyeredményeket értek el (6).

Legátfogóbb összehasonlító vizsgálatokról a LION tanulmány szól, amely rövidebb és hosszabb periódusban tesz összehasonlítást a 12 és 16 hétig alkalmazott, napi 250 mg adagú terbinafin és a 3, illetve 4 intermittáló kúraban, napi 400 mg-ban adott itraconazol között (43, 44). A korábbi vizsgálatban Európa 35 centrumából 496 beteg vett részt. A 72. héten, a 12–16 hétig adott terbinafinnal a mikológiai gyógyulás 75–80%-os, míg az itraconazol esetében a 3 intermittáló terápiára 38%-os, 4-re pedig 49%-os volt. A klinikai gyógyulás terbinafinkezeléssel 54–60%-os, itraconazol esetében a 3, illetve 4 kúra után egyaránt 32%-os volt. A későbbi vizsgálatokat 151 beteg bevonásával Izlandon végezték (44). A kiértékelések átlagosan 5 év múlva történtek: a betegek mikológiai gyógyulása terbinafinnal 46%-ban, itraconazzal 13%-ban volt eredményes. A klinikai gyógyulás aránya terbinafin-itraconazol vonatkozásában 42–18%-os volt. Amíg a terbinafinkezelés kedvező gyógyeredményei a gyógyszer primer fungicid hatásával hozhatóak kapcsolatba, addig az itraconazol kevésbé hatásos volta a primer fungistaticus hatáson alapulhat (26).

Más források szerint (7), a két gyógyszerrel folytatott kezelés hatásosságát értékelve, rövidebb követé-



si periódusú összehasonlításban nem mutatkozott lényeges különbség. E vizsgálatok szerint a terbinafin 67%-os, az itraconazol 61%-os mikológiai gyógyulást eredményezett. Spanyol szerzők megfigyelései alapján (33) 3 hónapos követési periódusban az itraconazol hatásosabbnak bizonyult. Terbinafinnal a globális gyógyulás 37,5%-os, itraconazzal 68,8%-os volt. Metaanalízist alkalmazva a terbinafin- és az itraconazolkezelés hatékonysága között – a gyógyulás 76, illetve 74%-os – nincs lényeges különbség (11).

## Kombinált kezelés

A biztonságosabb gyógyulás elérése érdekében az utóbbi időben nagyobb hangsúlyt kapott a kombinált kezelés (3, 4, 33, 45). A gyógyszer diffundálása a körömbe gyakran akadályozott, transzportja mechanikus okok miatt megszakad. Ilyen gátló tényező a maradó gombafonalak és a necroticus keratin keveréke a dermatophytoma, amely a körömlemez és a körömágy között alakul ki és onycholysist hoz létre (4). A kórokozók rezervoárokba alkothatnak és túlélhetnek a körömbe (45). A kórokozó antimycoticumokkal szembeni rezisztenciája is előfordulhat. Ezeket a gátló tényezőket a belső kezelés és lokális antimycoticumok együttes adásával lehet kizárni. A lokális antimycoticumok a különböző ecsetelők, krémek, spray-k és körömlakkok, amelyeket a belső terápiával párhuzamosan vagy az orális kúra befejezése után mint utóterápiát alkalmaznak. A terbinafin + Loceryl körömlakk kombinációról kedvező tapasztalatokat szereztek, mivel a kezelések hatásossága 20–50%-kal növekedett (4, 33). A kezelésben szóba jöhet még a beteg körömrészek mechanikai vagy kémiai úton történő leválasztása, lézerkezelés és sebészeti megoldások is (4, 45).

## A kezelések eredményességét visszavető tényezők

A hatásos kezelések ellenére számolni kell azzal, hogy a kezelések mintegy 20–25%-ban eredménytelenek maradnak (37). Az okok komplexek, olykor ismeretlenek. A gyógyulást az 50%-nál nagyobb mértékű körömkárosodás, a mátrix fertőzöttsége, gyógyszerrezisztens törzsek jelenléte, gyógyszerkölcsonhatások és kísérő betegségek hathatósan akadályozzák.

A dermatophytoma azzal, hogy megakadályozza a gyógyszerek bejutását a körömmátrixba, közvetett módon ugyancsak részese a gyógyulási esély csökkenésének. Az antimycoticumok a vascularis betegségekben gyakori dystrophiás körömökbe bejutó kórokozókat az elégtelen felszívódás miatt nem érik el (37). Bár gyógyszerrezisztencia mind a terbinafinnal, mind az itraconazzal szemben csekély (39), multirezisztens törzsek, pl. *Scytalinium hyalinum*, is előfordulhatnak. A leghatékonyabban a *Trichophyton*

*rubrum* okozta distalis subungualis onychomycosis gyógyítható. A megfelelő gyógyszer megválasztása kiemelten fontos, mert bizonyos sarjadzó gombák kevésbé reagálnak a terbinafinkezelésre. A gyógyhajlamot a köröm növekedésének üteme is befolyásolja. A gyógyulási folyamat a lassan növekvő lábujjknél elhúzódó, ezért a gyógykezelés kevésbé eredményes.

A teljes gyógyulást az életkor, a hajlamosító tényezők és a kísérő betegségek ugyancsak akadályozzák.

## Mellékhatások

A triazolok és a terbinafin – a griseofulvinnal és kectoconazzal ellentétben – csekély mellékhatással rendelkeznek. Fluconazolkezelésekben 1–7%-ban figyeltek meg mellékhatásokat (16, 22). Ezek főként gastrointestinalis jellegűek, de fejfájás, bőrexanthemák és minimális májkárosító hatás is előfordul. A kezelések során májenzimszint-emelkedést, valamint vérképzőszervi zavarokat nem figyeltek meg.

Az itraconazol mellékhatásairól az esetek 1–23%-ában számoltak be (7, 8, 21, 24, 25). Hasonlóan a fluconazol okozta mellékhatásokhoz, az itraconazol is előidézik gastrointestinalis tüneteket, fejfájást és különböző bőrexanthemákat. A kezelések során az esetek 2–5%-ában májenzimszint-emelkedés is bekövetkezik (21, 42), míg hepatocellularis cholestasis 3–4% gyakoriság mellett fordul elő (8).

A terbinafin alkalmazásakor mellékhatásokat az esetek 2–13%-ában észleltek (3, 7, 18). Ezek közül a leggyakrabban a gastrointestinalis működések zavarai, fejfájás és különböző bőrtünetek fordultak elő. Ritkán erythema exsudativum multiforme, Stevens–Johnson- és Lyell-szindróma (46, 50), de az ízérzékelés zavara is megállapítható volt (18, 42). Az esetek 3–7%-ában a májenzimszint átmeneti emelkedése (21), 0,1%-ban pedig hepatocellularis cholestasis is bekövetkezett (49). A hematológiai paraméterek a terbinafinkezelések során változatlanok maradnak.

## Relapsus-reinfekció

Az eredményes kezelések ellenére valamennyi gyógyszer szedésénél előfordulhatnak kiújulások, de visszafertőzések is bekövetkezhetnek. A relapsus oka rendszerint az, hogy latensen élő gombaelemek maradnak a körömmállományban (6), ahonnan a folyamat aktiválódhat.

Mikológiai relapsus az az eset, amikor a korábban negatív tenyésztési eredmény pozitívvá válik, klinikai pedig az, ha a gombás fertőzés tünetei ismét megjelennek (44). A legtöbb relapsus 10–12 hónap múlva jelentkezik. Az idő múlásával a recidivarata növekszik. Az újrafertőződés lehetősége mindaddig



fennáll, amíg a kezelés mellett a lábbelik gombaelenes fertőtlenítése nem történik meg. Az újrafertőződést az ismert hajlamosító tényezők és betegségek ugyancsak elősegítik.

A reinfekciók és recidívák fluconazolkezelés során 3–14%-os gyakorisággal jelentkeznek (13, 16, 21, 22, 34). A relapsus és ismételt fertőződés az itraconazollal végzett intermittáló kezeléseknél 3–15%-ban (21, 42), terbinafin esetében pedig 3–22%-ban fordulnak elő (21, 36). A relapszust és a reinfekciót a LION tanulmány elkülöníti (44). Terbinafin kezelés mellett a relapsus 23%-os, itraconazol esetében 53%-os gyakoriságú volt. Reinfekció a terbinafinkezelések során 17%-ban, itraconazol intermittáló terápia után 40%-ban következett be. A kisebb relapsusráta a terbinafin fungicid hatásával hozható kapcsolatba (35). E tekintetben hatékonyabb megelőzést a kombinált kezelések bevezetése jelenthet.

## Gyógyszer-kölcsönhatások

Az antimycoticus kezelések megkezdése előtt minden esetben fel kell mérni a valószínűsíthető gyógyszer-kölcsönhatásokat (32, 44). Ezek fennállásának

lehetősége esetén mérlegelni kell a korábban szedett gyógyszerek elhagyását vagy más antimycoticumot kell választani. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a legkevesebb kölcsönhatással a terbinafin rendelkezik, míg a legtöbbször az itraconazol (32). A terbinafin ezen tulajdonsága a citokróm P-450 enzimrendszerre való affinitás hiányán alapszik (39). A gyógyszer-kölcsönhatásokat az 1. táblázatban összegeztük (32).

## Következtetések

Az onychomycosisok nagyfokú prevalenciája főképpen az életkor, a hajlamosító tényezők és betegségek függvénye. Kezelésüknél elsősorban a valószínűsíthető szövődeményeket és nem az esztétikai szempontokat kell figyelembe venni. Az onychomycosisok diagnosztikájában modern vizsgálómódszerek is rendelkezésre állnak, de ezek a rutin kimutatási metodikákat nem váltják fel. Ennek során a gombatevésztésben három alkalommal azonosított kórokozókat kell értékelni. A több körmön megjelenő és a körömlemez több mint 50%-át meghaladó károsodásoknál az orális terápia a leghatásosabb. A terápia megkezdése előtt feltétlenül indokolt a laboratóriu-

1. táblázat: Antimycoticumok kölcsönhatásai más gyógyszerekkel

Potenciális kölcsönhatások		Itraconazol	Fluconazol	Terbinafin
Antiarrhythmicumok	Chinidin	+		
Antidiabeticumok	Glipizid	+	+	+
	Glyburid	+	+	
	Tolbutamid	+	+	
Antiepilepticumok	Carbamazepin	+		
	Phenytoin	+	+	
Antikoagulánsok	Warfarin	+	+	
Antihisztaminok	Astemizol	+	+	
	Mizolastin	+		
	Terfenadin	+	+	
Broncholyticum	Teophyllin	+	+	
Kalciumantagonisták	Felodipin	+	+	
	Nifedipin	+		
Glukokortikoidok	Methylprednisolon	+	+	
Szívglükozidok	Digoxin	+	+	
Hypnoticumok	Midazolam	+	+	
	Triazolam	+	+	
Immunszuppressívumok	Cyclosporin	+	+	+
	Tacrolimus	+	+	
Lipidszintcsökkentők	Lovastatin	+	+	
	Simvastatin	+	+	
Neurolepticumok	Pimozid	+	+	
Perisztaltikaszabályozók	Cisaprid	+	+	
Salureticumok	Hydrochlorothiazid	+	+	
Trankvillánsok	Alprazolam	+	+	
	Diazepam	+	+	
Tuberculostaticumok	Isoniazid	+		
	Rifampicin	+	+	+
Ulcus elleni szerek	Cimetidin	+	+	+
	Ranitidin	+		
	Sucralfat	+		
Vasodilatátorok	Sildenafil	+	+	
Vírusztatikumok	Didanozin	+		
	Ritonavir	+	+	
	Zidovudin	+	+	
Citosztatikum	Vincristin	+	+	



mi vizsgálatok elvégzése és nyomon követése. A terápia során alkalmazásra kerülő gyógyszer kiválasztásánál figyelembe kell venni a gombatenyésztés eredményét, a gyógyszerkölcsönhatásokat és a gyógyszerek költségkihatásait is. Ezekben a tényezőkben az orvos és beteg együttes megbeszélése szükséges. Rendkívül fontos a kezelés utánkövetése, a recidívák és esetleges reinfekciók elkerülésére. A kezeléseket a legtöbb betegnél individuálisan lehet alkalmazni. Szükség esetén a kezelés időtartamát ki kell terjeszteni. A kezelések mellett a folyamatos fertőtlenítő eljárások elvégzése elengedhetetlen. A jövőbeni terápia tekintetében a kombinált kezelés, valamint újabb gyógyszerek bevezetése kívánatos.

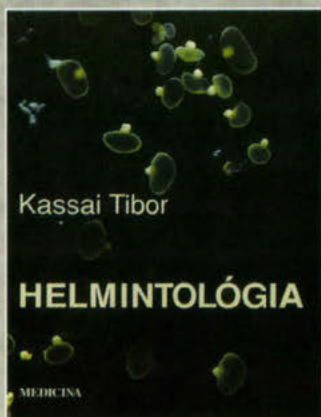
**IRODALOM:** 1. *Alpsay, E., Yilmaz, E., Basaran, E.:* Intermittent therapy with terbinafine for dermatophyte-toe-onychomycosis: a new approach. *J. Dermatol.*, 1996, 23, 259-262. – 2. *Baran, R., Hay, R. J., Tosti, A. és mtsai:* A new classification of onychomycosis. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 139, 567-571. – 3. *Baran, R., Fenilhad, M., Dattri, A. és mtsai:* A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 42, 1177-1183. – 4. *Baran, R.:* Onychomycosis and surgery. *Topical news in onychomycosis.* 2001, 3, 7-9. – 5. *Cauwenbergh, G., Degreef, H., Heykants, J. és mtsai:* Pharmacokinetics profile of orally administered itraconazole in human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988, 18, 263-268. – 6. *Cuyper, C. and Hindryckx F. B.:* Long term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 141 (Suppl. 56), 15-20. – 7. *Degreef, H., Del Palacio, A., Myginol, S. és mtsai:* Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toe nail onychomycosis. *Acta Derm. Ven. (Stockh)* 1999, 79, 221-223. – 8. *De Beule, K.:* Itraconazole: Pharmacology, clinical experience and future development. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 1996, 6, 175-181. – 9. *De Doncker, P., Cauwenbergh, G.:* Management of fungal skin infections with 15 days itraconazole treatment: a worldwide review. *Br. J. Clin. Pract.*, 1990, 44 (Suppl. 9), 118-122. – 10. *De Doncker, P., Decroix, J., Pierard, G. E. és mtsai:* Antifungal pulse therapy for onychomycosis. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 34-41. – 11. *De Doncker, P., Gupta, A. K.:* Itraconazole and terbinafine in perspective. *Superf. Fungal Infect. A postgraduate med. spec report.* Mc Graw Hill Companies Inc. Minneapolis, Minnesota, USA 1999, 6-11. old. – 12. *Drake, L. A., Shear, N. H., Arlette, J. P. és mtsai:* Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 37, 740-745. – 13. *Drake, L. A., Babel, D., Stewart, D. M. és mtsai:* Once weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38 (Suppl. 2), 87-94. – 14. *Drake, L. A.:* Correct diagnosis of fungal nail infections. *Topical News in Onychomycosis.* 2002, 5, 1-3. – 15. *Effendy, I.:* Nagelmykosen: Epidemiologie und Diagnose. *Myk. 2002. Symposien, München 12-14 September.* 36. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. – 16. *Elewski, B. E.:* Once-weekly fluconazole in the treatment of onychomycosis: Introduction. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38, 73-76. – 17. *Evans, E. G. V., Sigurgeirsson, B.:* Double blind randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *Br. J. Med.*, 1999, 318, 1031-1035. – 18. *Farkas, B., Paul C., Dobozy, A. és mtsai:* Terbinafine (Lamisil) treatment of toenail onychomycosis in patients with insulin – dependent and non-insulin – dependent diabetes mellitus: a multicentre trial. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146, 254-260. – 19. *Gupta, A. K., Sauder, D. N., Shear, N. H.:* Antifungal agents: an overview. Part. II. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 30, 911-933. – 20. *Gupta, A. K., J. Q Del Rogro, D. O.:* An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycoses with the oral antifungal agents. *Int. J. Dermatol.*, 2000, 39, 401-411. – 21. *Halmi K.:* Onychomycosisok belső kezelésével nyert tapasztalataink. *Gyógyszereink*, 2000, 50, 129-135. – 22. *Halmi K.:* Fluconazol

kezelés onychomycosisban. *Gyógyszereink*, 2002, 51, 1-4. – 23. *Haneke, E., Ring, J., Abeck, D.:* Wirksamkeit der Itraconazol – Interalltherapie bei Onychomycose. *Zeitschr. Hautkr. H+G*, 1997, 10, 737-740. – 24. *Haneke, E., Abeck, D., Ring, J.:* Safety and efficacy of intermittent therapy with itraconazole in finger-and toenail onychomycosis: a multicentre trial. *Mycoses*, 1998, 41, 521-527. – 25. *Havu, V., Brandt, H., Heikkilä, H. és mtsai:* A double-blind randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for treatment of toenail onychomycosis. *Br. J. Dermatol.*, 1997, 136, 230-234. – 26. *Hazen, K.:* Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: an in vitro comparison. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38, 37-41. – 27. *Hay, R. J., Baran, R., Moore, M. K. és mtsai:* Candida onychomycosis an evaluation of the role of candida species in nail disease. *Br. J. Dermatol.*, 1988, 118, 47-58. – 28. *Hay, R. J.:* Onychomycosis – when + why and how to step in. *Satellite Symposium held on the occasion of the 9 th congress of the European Academy of Dermat. and Vener.* Genova, October 11th 2000. 4-5. – 29. *Heykants, J., Van Peer, A., Van de Velde, V. és mtsai:* The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. *Mycoses* 1989, 32 (Suppl. 1), 67-87. – 30. *Hofmann, H., Bräutigam, M., Weidinger, D.:* Treatment of toenail onychomycosis. A randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. *Arch. Dermatol.*, 1995, 131, 919-922. – 31. *Jain, S., Sehgal, N. N.:* Onychomycosis: an epidemio-etiological perspective. *Int. J. Dermatol.*, 2000, 39, 100-103. – 32. *Katz, H. I.:* Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 14 (Suppl. 56), 26-32. – 33. *Lecha, M.:* Combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole for the treatment of severe onychomycosis: Results of the spanish study. *Satellite Symposium 9 th EADV Geneva oct. 2000.* – 34. *Montero, F.:* Fluconazole in the treatment of severe onychomycosis. *Int. J. Dermatol.*, 1996, 35, 587-588. – 35. *Nerney, J.:* Onychomycosis in special populations. *Satellite Symposium held on the occasion of the 9 th congress of the European Academy of Dermat. and Vener.* Genova, October 11th 2000, 12-13. – 36. *Roberts, D. T.:* The clinical efficacy of terbinafine in the treatment of fungal infections of nails. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1997, 8, 299-312. – 37. *Roberts, D. T.:* When, and how should you treat onychomycosis? *Satellite Symposium held on the occasion on the 9 th congress of the European Academy of Dermat. and Vener.* Genova, October 11th 2000, 6-7. – 38. *Ryder, N. S.:* Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br. J. Dermatol.*, 1992, 126 (Suppl. 39), 2-7. – 39. *Ryder, N. S., Favre, B.:* Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1997, 8, 275-287. – 40. *Savin, R. C., Drake, L. A., Babel, D. és mtsai:* Pharmacokinetics of three once-weekly dosages of fluconazole (150, 300 or 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the fingernail. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38 (Suppl. 2), 110-116. – 41. *Schatz, F., Bräutigam, M., Dobrowolski, E. és mtsai:* Pharmacokinetic von Terbinafin in den Nägeln von Onychomykose-Patienten. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1995, 20, 377-383. – 42. *Scher, R. K.:* Onychomycosis: the therapeutic update. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 1999, 40 (Suppl. 2), 21-26. – 43. *Sigurgeirsson, B., Billstein, S., Ratanen, T. és mtsai:* LYON Study: efficacy and tolerability of continuous terbinafine (Lamisil) compared to intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 141 (Suppl. 56), 5-14. – 44. *Sigurgeirsson, B. és mtsai:* Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis. A 5 year blinded prospective follow-up study. *Arch. Dermatol.*, 2002, 138, 353-357. – 45. *Summerbell, R.:* Onychomycosis: the causative agents. *Topical News in Onychomycosis.*, 2002, 5, 10-12. – 46. *Todd, P., Halpern, S., Munro, D. G.:* Oral terbinafine and erythema multiforme. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1995, 20, 247-248. – 47. *Tosti, A., Piraccini, B. M., Stinchi, C.:* Treatment of dermatophyte nail infections. An open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34, 596-600. – 48. *Török, I., Simon, G., Dobozy, A. és mtsai:* Long-term post-treatment follow-up onychomycosis treated with terbinafine a multicentre trial. *Mycoses*, 1998, 41, 63-65. – 49. *Van't Wout, J. és mtsai:* Terbinafine-associated hepatic injury. *J. Hepatol.*, 1994, 21, 115-117. – 50. *White, S. I., Bowen-Jones, D.:* Toxic epidermal necrolysis induced by terbinafine in a patient on long-term antiepileptics. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 134, 188-189.

(Halmi Klára dr., Debrecen, Bethlen u. 11-17. 4026)



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Kassai Tibor

## Helmintológia

**Az állatok és az ember féregélszöködök okozta bántalmái**

A könyv felöleli és szigorú rendszerbe állítva tárgyalja a helmintológia szinte teljes ismeretanyagát, és nélkülözhetetlen forrásműként szolgál az e témában érintett humán- és állatorvosoknak; különösen az epidemiológusoknak, higiénikusoknak, belgyógyászoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, biológusoknak, környezetvédelmi és gyógyszerfejlesztési tevékenységet végzőknek. A kutatóknak éppúgy, mint a környezet- és népegészségügyben döntést hozóknak. Szakmai alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft

Kathryn M. Lewis

## Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel  
Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmia felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza az elengedhetetlen ismereteket, amelyek szükségesek a felszíni és a 12-elvezetéses EKG-n az arrhythmia és a kóros eltérések gyors felismeréséhez. A könyv következetesen egységes felépítése és fogalmazása segíti a gyors tájékozódást. A szerzők vizsgálják és magyarázzák az EKG-görbéket és a 12-elvezetéses EKG-t, felsorolják a jellegzetességeket, a lehetséges patofiziológiát, a valószínű mechanizmust és okokat, valamint klinikai jelentőségüket. Felsorolják a javasolt beavatkozásokat és bemutatnak példákat.

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiado@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



## A D-vitamin-receptor genetikai polimorfizmusok populációgenetikai összefüggései klinikai kórállapotokkal

Győrffy Balázs dr.<sup>1</sup>, Szabó András dr.<sup>1</sup> és Vásárhelyi Barna dr.<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekklinika, Budapest

(igazgató: Tulassay Tivadar dr.)<sup>1</sup>

Gyermekgyógyászati és Nephrologiai Kutatócsoport, MTA-SE Kutatócsoport

(munkahelyi vezető: Tulassay Tivadar dr.)<sup>2</sup>

A D-vitamin aktív metabolitjának, a kalcitriolnak (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) számos funkciója van a szervezetben: a szérumkalcium- és -foszforszint fenntartása, a parathormonszintézis hormonális szabályozása mellett modulálja az immunrendszer és az endokrin rendszer működését. Antiproliferatív hatása révén a tumorigenezisben is szerepet játszik. E szerteágazó hatásmechanizmus lehetőségét az adja, hogy a kalcitriol a sejtmagban a génreguláció szintjén fejt ki hatását. A kalcitriol a D-vitamin-receptor – retinoid X-receptor heterodimerekkel alkotott intranukleáris struktúra révén a géntranszkripció szabályozásában vesz részt. Eddig öt funkcionális polimorfizmust azonosítottak a D-vitamin-receptor génjében. Jelen tanulmányunkban a D-vitamin-receptor polimorfizmusok hatásait összegezzük a csontanyagcserére, a mellékpajzsmirigyek funkciójára, a különböző rosszindulatú daganatokra, valamint a cukorbetegségre.

**Kulcsszavak:** cukorbetegség, csontháztartás, D-vitamin-receptor, hyperparathyreosis, polimorfizmus

**Clinical significance of vitamin D receptor genetic polymorphisms.** Calcitriol, the active metabolite of Vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) has several major roles in the body: hormonal regulation of calcium and phosphate-homeostasis, regulation of parathormone synthesis and modulation of the immune and endocrine systems. Due to its antiproliferative effects it also plays a role in tumour development. The calcitriol can have these differential effects as it is modulating gene expression in the cell nucleus. The effects of vitamin D are mediated by the nuclear vitamin D receptor, which heterodimerizes with the retinoid X receptor and changes gene transcription. Until now 5 single nucleotide polymorphisms of the vitamin D receptor gene have been identified. This review summarizes the identified effects of vitamin D receptor polymorphisms on bone homeostasis, on the parathyroid function, on diversal tumours and on diabetes.

**Key words:** diabetes, bone turnover, hyperparathyreosis, polymorphism, Vitamin D receptor

### A D-vitamin funkciói és hatásmechanizmusa, a D-vitamin-receptor

A bőrben 7-dehidrokoleszterinből napfény hatására D<sub>3</sub>-previtamin keletkezik. Ez D<sub>3</sub>-vitaminná alakul tovább, mely a májba szállítódik, ahol 25-hidroxi-kolekalciferollá alakul. A vesében az 1-alfa-hidroxi-láz segítségével 1,25-dihidroxi-kolekalciferol (kalcitriol) keletkezik belőle, míg a 24-hidroxi-láz által 24,25-dihidroxi-kolekalciferol. A D-vitamin aktív metabolitja az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol. Fő hatása, hogy fokozza a kalcium és a foszfát felszívódását a

**Rövidítések:** BMD – csont ásványianyag tartalom; ESRD – végstádiumú vesebetegség; PBC – primer biliáris cirrhosis; PTH – parathormon; RXR – retinoid X receptor; SNP – szülő nukleotid polimorfizmus; T1DM – 1. típusú diabetes; T2DM – 2. típusú diabetes; VDR – D vitamin-receptor

belekből, valamint a pajzsmirigyre hatva gátolja a parathormon (PTH) szekrécióját és a mellékpajzsmirigy proliferációját. A 24,25-dihidroxi-kolekalciferol fiziológias koncentrációban a porcnövekedésben, valamint a csontátépülésben játszik eddig még nem teljes mértékben tisztázott szerepet.

A D-vitamin fontos immunológiai hatásokkal is rendelkezik. *In vitro* kísérletekben immunszuppresszív hatásait igazolták: redukálja a lymphocytaktivációt, -proliferációt és a citokinprodukción (46). Számos növekedési faktor szintézisét is szabályozza, az immunrendszert stimuláló és szupprimáló hatásait *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok is bizonyítják.

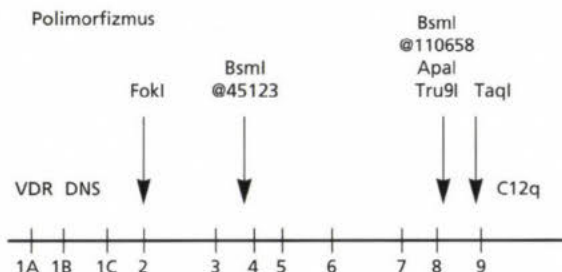
A kalcitriol az intracelluláris D-vitamin-receptoron keresztül (VDR) fejt ki hatását a géntranszkripcióra. A VDR N-terminálisa DNS-kötő doménként cink-ujj mintázatot tartalmaz, míg a C-terminális rész a ligand (a kalcitriol) kötődéséért felelős. A kalcitriol a sejtbe jutva kötődik a VDR-hez, majd a VDR aktív formája a retinoid X-receptorral (RXR)



heterodimert alkotva jön létre. Ezt követően lehetővé válik a genomhoz való kapcsolódás, megindul a transzkripció. A kalcitriol azonnali hatásaiért genomon kívüli mechanizmusok felelősek, melyek közül a cGMP akkumulációja, és a VDR reorganizáció megjelenése bizonyított.

## A D-vitamin-receptor gén polimorfizmusai

A D-vitamin-receptor génjében eddig 5 olyan polimorfizmust azonosítottak, amelyek a VDR expresszióját befolyásolhatják. A VDR-rel dimereket alkotó RXR génjében eddig még nem írtak le funkcionális polimorfizmust. A VDR gén sematikus struktúráját, valamint az SNP helyeket az 1. ábrán mutatjuk be. A FokI SNP („f”) a második exonban található, eredményeként megváltozik a transzkripció iniciációs helye, és az „f” allélt hordozó egyénekben három aminosavval hosszabb VDR fehérjetermék készül a génről (33). A BsmI („b”), az ApaI („a”) és a Tru9I („u”) polimorfizmusok intronokban helyezkednek el, azonban szekvenciaváltozások az intronokban befolyásolhatják a fehérje expresszióját. A TaqI polimorfizmus aminosavsorrend változással nem járó T → C szubsztitúció a kilencedik exon 1055-ös aminosavhelyén („t” allél) (26, 35).



1. ábra: A D-vitamin-receptor génjének sematikus ábrázolása. Az exonokat számok jelzik. Felül az ismert polimorfizmusok elhelyezkedését mutatjuk. A BsmI polimorfizmusokat a gén kezdetétől való távolságuk különbözteti meg (25, 27, 31, 32, 41, 48)

A génbankszekvenciák tanulmányozása során kimutattuk, hogy egy nagyobb, a BsmI polimorfizmust tartalmazó génszakasz a VDR génen belül repetitíven van jelen. Ezért PCR-RFLP módszerrel nem lehet eldönteni, hogy heterozigóta egyénekben egy vagy kettő BsmI restrikciós hely van-e jelen. Sok korábbi közlemény a BsmI polimorfizmus ezen jellegzetességét nem említette az adatok interpretációja során (19, 30, 35, 42, 44).

Az „f”, a „b”, az „a” és az „u” allélok előfordulása a magyarországi mintákban megegyezik a korábban japán (32) és kaukázusi (42, 49) populációkból közölt adatokkal.

Saját vizsgálataink során linkage disequilibriumot találtunk a „b”, az „a” és az „u” allélok között magyar populációban. A kapcsoltságot vesebeteg és diabete-

ses gyermekpopulációban is igazoltuk. Bár a polimorfizmusok közeli elhelyezkedése megmagyarázhatja, hogy miért stabil ezen kapcsoltság fennmaradása, továbbra sincs adat arra, hogy miért jöttek létre ezek a kombinációk. A kapcsoltság alapján valószínűsíthető, hogy a korábban a „b” allélt önállóan vizsgáló tanulmányok által talált összefüggésekért (19, 42, 44) valamelyik kapcsolt polimorfizmus is felelős lehet.

## VDR génpolimorfizmusok és a csontháztartás

A D-vitaminnak kulcsfontosságú szerepe van a csontok egészséges kalciumtartalmának fenntartásában, elsősorban a szérumban kalciumszint biztosításán keresztül. A D-vitamin-receptor polimorfizmusok összefüggésben vannak mind a plazmakalcitriol-szinttel (30), mind a vizeletbe való kalciumkiválasztás mértékével (34). Ames és mtsai a FokI „FF” genotípus esetén „ff”-el szemben 41,5%-kal nagyobb kalcium-felszívódást mértek, ami 8,2%-kal nagyobb csont ásványianyagtartalommal társult (1). Dawson-Hughes és mtsai a BsmI „BB” variánsában alacsonyabb kalciumfelszívódást mértek, mint a „bb” variáns esetén. Vizsgálataik szerint azonban ezt a differenciát magasabb kalciumbevitellel csökkenteni lehetett (12).

A VDR polimorfizmusok ennek következtében hatással vannak a csonttömegre, a csontok ásványianyagtartalmára (BMD), amint azt több tanulmány klinikai anyagokon is bizonyította (26, 41, 42). A tanulmányok az alábbi három klinikai következményt kutatták intenzíven: a csontnövekedés mértékét, a rachitis kialakulását és az osteoporosist.

Lorentzon és mtsai a BsmI és a TaqI polimorfizmusok növekedésre kifejtett hatását vizsgálták kaukázusi rasszhoz tartozó férfiakban (27). A „BB” genotípussal rendelkező férfiak kisebbek voltak születéskor. A predikciós modell szerint a születési és praenatalis hossz, születési súly és VDR polimorfizmusok együtt a felnőttkori magasságot 39%-ban befolyásolják, ahol a VDR polimorfizmusok izolált hatása 8% (27). Minamitani és mtsai japán lányokban a TaqI polimorfizmus „Tt” genotípusában 4,4 cm-rel magasabb növekedést találtak, mint a „TT” genotípussal rendelkezőkben (32). Más tanulmányok azonban (3) nem találtak összefüggést a VDR polimorfizmusok és a csontnövekedés között. Ferrari és mtsai a különböző munkacsoportok eredményei közötti különbséget a környezeti faktorok figyelembevételével magyarázták (14): diétás kalciumfelvétel és kor szerint standardizálva mutattak ki összefüggést a BsmI polimorfizmus és a BMD között.

Fischer és mtsai nigériai gyermekekben vizsgálták a rachitisre való hajlam összefüggéseit az ApaI, a TaqI, a BsmI és a FokI polimorfizmussal (15). Eredményeik szerint a FokI „FF” alléllal rendelkező gyermekekben körülbelül 10%-kal nagyobb valószínűséggel alakul ki rachitis csökkenő diétás kalciumbevitel esetén.



A VDR polimorfizmusok és az osteoporosis kapcsolatát kiterjedten vizsgálták a nagy betegszámra való potenciális prognosztikai hatás felderítésére. Japán, menopausa előtti nőknél a „bbaaTT” haplotípus 9,3%-kal magasabb BMD-vel jár, mint a leggyakoribb „BbAAATt” haplotípus (47). Ötven év feletti alanyokban *Gomez és mtsai* a VDR polimorfizmusok és a csonttömeg-csökkenés között mutattak ki összefüggést nőknél, de azonos korú férfiakon nem (16). *Gross és mtsai* szintén postmenopausalis nőknél a FokI és a medencecsonttömeg-csökkenés között találtak összefüggést (18). Egyes tanulmányok nemcsak a csonttömegcsökkenést vizsgálták, hanem a klinikai következményeket is: *Langdahl és mtsai* a BsmI polimorfizmus és az osteoporotikus csonttörések előfordulása között talált kapcsolat (26), *Sheehan és mtsai* ír felnőttekben a TaqI „tt” és a FokI „ff” genotípusok esetén nagyobb csontturnoverrel talált, ami alacsony BMD-hez vezet, és növelheti az osteoporosisra való hajlamot (39). További tanulmányaikban (40) a „tt” genotípus esetén magasabb osteocalcinszintet igazoltak szintén ír beteganyagban.

A VDR polimorfizmusok és az osteoporosis kapcsolatát vizsgáló más tanulmányok nem találtak összefüggést a BsmI polimorfizmussal (41), illetve megállapították, hogy a kalciumfelvétel és a szérumkalcitriol jelentősen befolyásolja a BsmI polimorfizmus hatásait (4). Az ellentmondások eloszlatására *Gong és mtsai* 75. korábban az osteoporosisról foglalkozó cikk adatait dolgozták fel egy metaanalízisben (17). Egyrészt megállapították, hogy a VDR polimorfizmusok a BMD-re rendkívül szignifikáns hatással vannak, másrészt felhívták a figyelmet, hogy a hatást a nem genetikai faktorok és a genetikai heterogenitás nagymértékben befolyásolják.

### VDR gén-polimorfizmusok és a parathormon-szintézis szabályozása

Több VDR polimorfizmusról is leírták, hogy hatással van a szérum PTH-szintre: *Carling és mtsai* (6) a „bb” az „aa” és a „TT” genotípusúakban magasabb PTH-szintet találtak. *Lorentzon és mtsai* az „Aa” genotípusban magasabb PTH- és alacsonyabb osteocalcinszintet mértek (37). Más szerzők azonban (8) a BsmI polimorfizmus „BB” genotípusa esetén mértek magasabb PTH-szintet. A FokI polimorfizmus és a mellékpajzsmirigy-funkció között nem találtak összefüggést (9). Összefüggést találtak a mellékpajzsmirigy kalciumterhelésre adott válasza (50) és a kalciumérzékeny fehérje, valamint a VDR polimorfizmusok között (7).

Vesebetegségben a vezető halálok a cardiovascularis morbiditás, amelyben szerepet játszik az emelkedett foszfátszint is. A hyperphosphataemia fokozott arteria coronaria és szívbillentyű-meszesedéshez, vezetési zavarokhoz, myocardialis fibrosishoz és más szövetek calcificatiójához vezet. Ebben a folyamatban fontos szerepe van a D-vitamin – PTH feed-

back mechanizmus zavarának, ami miatt szekunder hyperparathyreosis alakul ki. A VDR polimorfizmusok prognosztikai szerepe vesebetegeknél a legjelentősebb, mivel a vesefunkció beszűkülése foszfátretencióhoz is vezet. Bár primer hyperparathyreosisban a mellékpajzsmirigy funkciója és a VDR polimorfizmusok között egyértelmű összefüggést találtak, a végstádiumú vesebetegekben (ESRD) végzett kutatások nyomán ellentmondásos adatok jelentek meg a BsmI polimorfizmus és a PTH-szintézis kapcsolatáról. Míg *Chudek és mtsai* a BsmI és a hyperparathyreosis között (8), mások épp a hypoparathyreosisal figyeltek meg korrelációt. *Fernandez és mtsai* a „BB” genotípussal rendelkező betegekben alacsonyabb iPTH-szintet mértek (13). *Yokoyama és mtsai* az ApaI fontosságát hangsúlyozták a BsmI-el szemben ESRD páciensekben (51). Vizsgálataikban az „aa” genotípus és a PTH-válasz között találtak összefüggést. Nemrég *Marco és mtsai* összefüggést találtak a dialíziskezelésben részesülő betegek túlélése és a BsmI polimorfizmus között. Ők a FokI polimorfizmust is vizsgálták, de nem találtak kapcsolatot a klinikai paraméterekkel (29).

Vizsgálatainkban az ApaI polimorfizmus patogenetikai szerepét valószínűsítjük (közlés alatt). *Marco és mtsai* közléséhez hasonlóan mi sem találtunk összefüggést a BsmI polimorfizmus és a szérum-iPTH-szint között hemodializált betegekben.

### VDR gén-polimorfizmusok és az immunrendszer

A D-vitamin fontos immunmoduláló hatásokkal rendelkezik. Eddig kimutatták, hogy csökkenti a lymphocytaktivációt, -proliferációt és a citokinprodukción, bár a pontos hatásmechanizmus még nem ismert (46). Idős emberekben és uraemiás betegekben a kalcitriol immunrendszert stimuláló hatását írták le.

A VDR polimorfizmusok kapcsolatát kimutatták Graves-betegséggel (2). Két magyar tanulmányban (19, 25) a VDR polimorfizmusok és a primer biliaris chirohosis (PBC) között találtak kapcsolatot. PBC-ben a celluláris és a humorális immunitás zavarai együtt lépnek fel – csökkent szuppresszor T-sejt-funkció, IgM- és IgG- emelkedés –, és vezetnek a kis intrahepaticus epeutak gyulladásához, majd az epeutak pusztulása után cirrhosishoz.

### VDR gén-polimorfizmusok és a rosszindulatú daganatok

A VDR polimorfizmusok szerepét kutató kiterjedt tumorgenetikai vizsgálatok során *Hamasaki és mtsai* japán férfiakban a TaqI polimorfizmus és a prostata-rák, valamint a benignus prostata-hyperplasia között mutattak ki összefüggést (20). Egy német kuta-



tócsoport nemcsak a TaqI-gyel, de a FokI-gyel is talált kapcsolatot (10).

Kim és mtsai a colorectalis adenomáknak a BsmI polimorfizmus „BB” genotípusával járó csökkent rizikóját írták le (24). Speer és mtsai magyarországi kutatásai az erbB-/HER-2 onkogének expressziójával, valamint a végbélrák prognózisával mutattak ki összefüggést (44). Eközben más kutatások (36) nem találtak összefüggést a colorectalis adenomák előfordulása és a FokI polimorfizmus jelenléte között.

Az elsõvel szemben a harmadik tumortípus csak a nõket érinti: Ingles és mtsai (23) az emlõrák és a BsmI és a FokI polimorfizmus között mutattak ki összefüggést. Egy másik vizsgálatban az ApaI és a TaqI szerepét emelik ki a FokI-gyel szemben (11). Egy olasz kutatócsoport a BsmI polimorfizmus „bb” genotípusában négyszer nagyobb valószínűséggel talált emlõrákos betegekben metastasist, mint a „BB” genotípusban (38).

## VDR gén-polimorfizmusok és az autoimmun diabetes

Egyes feltételezések szerint a D-vitamin módosíthatja a pancreas  $\beta$ -sejtek immunmediált pusztulását. Nemrég egy nagy volumenû vizsgálatban kimutatták, hogy az emelt adagú per os D-vitamin-bevitel csökkenti az egyes típusú diabetes (T1DM) kialakulásának kockázatát (22). Ehhez járul, hogy állat- és humán vizsgálatokban a D-vitamin-hiány az inzulinelválasztást rontja, amely hatás D-vitamin adásával reverzibilis (5). A pancreas  $\beta$ -sejtek aktív VDR-t expresszálnak, igazolva a D-vitamin közvetlen hatását a sejtekre.

A VDR polimorfizmusok hatással vannak az inzulinelválasztásra (21). A 2. típusú diabetes (T2DM) és a BsmI polimorfizmus között mutattak ki összefüggést (43), bár egy másik tanulmány (48) nem talált korrelációt a T2DM és a BsmI, ApaI és a Tru9I VDR polimorfizmusok között.

A T1DM-re való hajlam és a BsmI, ApaI valamint a Tru9I polimorfizmusok kombinációi között találtak összefüggést európai (35) és ázsiai (31) populációkban. Pani és mtsai eredményei szerint az „At”, a „Bt” és a „Bat” növelték a T1DM rizikóját, míg az „AT” és az „at” csökkentették. (35). Vizsgálatainkban azt találtuk, hogy a „bau” haplotípus hordozó állapota nagymértékben növeli a T1DM előfordulását magyar lányokban, bár a betegség progresszióját vagy a klinikai paramétereket nem befolyásolja (közlés alatt). Új szempont a polimorfizmusok függõ hatása, erre már más vizsgálatokban -VDR polimorfizmusok és függõ növekedés közötti összefüggés (45) – is utaltak.

A TaqI polimorfizmus előfordulása a magyar kontrollokban különbözött az eddig mért adatoktól (34), valamint nem teljesítette az úgynevezett Hardy-Weinberg-feltételt. Ezért vizsgálatainkban nem tudtuk elemezni a TaqI polimorfizmus jelentőségét a magyar populáción.

## Összefoglalás

Ma már több száz tudományos közlemény foglalkozik az öt ismert VDR polimorfizmus hatásaival. A polimorfizmusok közül legtöbbször a BsmI, a FokI, a TaqI és az ApaI hatását vizsgálták. Az újabban felfedezett Tru9I polimorfizmusra vonatkozóan még kevés az adat. Meg kell említeni, hogy a polimorfizmusok leírt hatásainak mechanizmusa még teljesen ismeretlen. A FokI polimorfizmusnál három aminosavval rövidebb lesz a VDR fehérje, ennek ellenére ezzel a polimorfizmussal kapcsolatosan mutatták ki a legkevesebb eltérést. A BsmI, az ApaI és a Tru9I polimorfizmusok valószínűleg a gén mRNS-re való átírásának folyamatát befolyásolhatják. A TaqI polimorfizmus exonban helyezkedik el, a splicing, illetve a processzálas folyamatában lehet szerepe.

A legfontosabb területek, ahol a VDR polimorfizmusoknak prognosztikai, patogenetikai vagy hajlamosító hatását eddig leírták, a szérum kalciumszint fenntartása, a PTH-szintézis szabályozása, vesebetegségek kardiovaszkularis szövõdményeinek befolyásolása, onkológiában a prostata-, végbél- és mellrák előfordulása, valamint az 1-es típusú diabetes kialakulása.

Mindazonáltal sok ellentmondásos adat jelent meg. Ennek lehetséges oka a különbözõ etnikumokon és éghajlati területeken végzett vizsgálatok. Sok esetben megnehezíti az értékelést, hogy a betegek D-vitamin-fogyasztását és a D-vitamin-staturust, valamint az egyidejû diétás kalciumfelvételt nem vizsgálták. Tovább bonyolítja a képet, hogy az A-vitamin-ellátottság a rendelkezésre álló RXR-receptorok számán keresztül szintén befolyásolhatja a VDR polimorfizmusok hatásait. Egyes betegségekben az eddig megjelent közlemények adatai alapján már végeztek olyan metaanalíziseket, amelyek ezeket a problémákat próbálják meg áthidalni. A továbbiakban olyan nagy esetszámú vizsgálatokra van szükség, amelyek a VDR polimorfizmusoknak az egyes kórképekben már bizonyítottan szerepet játszó gének polimorfizmusaiával való összefüggését vizsgálják a D-vitamin-anyagcserére jellemzõ paraméterek tükrében. Erre valószínűleg a közeljövõben egyre nagyobb teret kapó polimorfizmus DNS chip vizsgálati módszer elterjedése fog lehetőséget szolgáltatni.

A dolgozat részben az OTKA T037578 és az FKFP 606/2000 grantok támogatásával készült.

**IRODALOM:** 1. Ames, S. K., Ellis, K. J., Gunn, S. K. és mtsai: Vitamin D receptor gene FokI polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J. Bone. Miner. Res.*, 1999, 14, 740-746. – 2. Ban, Y., Taniyama, M., Ban Y.: Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with Graves' disease in the Japanese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 4639-4643. – 3. Baroncelli G. I., Federico G., Bertelloni S. és mtsai: Vitamin-D receptor genotype does not predict bone mineral density, bone turnover, and growth in prepubertal children. *Horm. Res.*, 1999, 51, 150-156. – 4. Bernad, M., Jaramillo, G., Aguado, P. és mtsai: Polymorphism of the gene of vitamin D receptor and bone mineral density in postmenopausal women. *Med. Clin. (Barc)*,



- 1999, 112, 651-655. – 5. Bourlon, P. M., Faure-Dussert, A., Billaudel, B. és mtsai: Relationship between Calbindin-D28K levels in the A and B cells of the rat endocrine pancreas and the secretion of insulin and glucagon: influence of vitamin D3 deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Endocrinol.*, 1996, 148, 223-232. – 6. Carling, T., Rastad, J., Akerstrom G. és mtsai: Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 2255-2259. – 7. Carling, T., Ridefelt, P., Hellman P. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid calcium sensor protein (CAS/gp330) expression in primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.*, 1998, 22, 700-707. – 8. Chudek, J., Karkoszka, H., Schmidt-Gayk, H. és mtsai: Plasma parathyroid hormone, phosphatemia and vitamin D receptor genotype: are they interrelated? *J. Nephrol.* 2000, 13, 54-58. – 9. Correa, P., Rastad, J., Schwarz, P. és mtsai: The vitamin D receptor (VDR) start codon polymorphism in primary hyperparathyroidism and parathyroid VDR messenger ribonucleic acid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 1690-1694. – 10. Correa-Cerro, L., Berthon, P., Hausler, J. és mtsai: Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. *Hum. Genet.*, 1999, 105, 281-287. – 11. Curran, J. E., Vaughan, T., Lea, R. A. és mtsai: Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int. J. Cancer.*, 1999, 83, 723-726. – 12. Dawson-Hughes, B., Harris, S. S., Finneran, S.: Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 3657-3661. – 13. Fernandez, E., Fibla, J., Betriu, A. és mtsai: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8, 1546-1552. – 14. Ferrari, S. L., Rizzoli, R., Slosman, D. O. és mtsai: Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, 363-370. – 15. Fischer, P. R., Thacher, T. D., Pettifor, J. M. és mtsai: Vitamin D receptor polymorphisms and nutritional rickets in Nigerian children. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, 2206-2210. – 16. Gomez, C., Naves, M. L., Barrios, Y. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mass, bone loss and prevalence of vertebral fracture: differences in postmenopausal women and men. *J. Osteoporos Int.*, 1999, 10, 175-182. – 17. Gong G., Stern H. S., Cheng S. C. és mtsai: The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos. Int.*, 1999, 9, 55-64. – 18. Gross C., Eccleshall T. R., Malloy, P. J. és mtsai: The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 1850-1855. – 19. Halmos, B., Szalay, F., Cserniczy, T. és mtsai: Association of primary biliary cirrhosis with vitamin D receptor BsmI genotype polymorphism in a Hungarian population. *Dig. Dis. Sci.*, 2000, 45, 1091-1095. – 20. Hamasaki, T., Inatomi, H., Kaioh, T. és mtsai: Clinical and pathological significance of vitamin D receptor gene polymorphism for prostate cancer which is associated with a higher mortality in Japanese. *Endocr. J.*, 2001, 48, 543-549. – 21. Hitman, G. A., Mannan, N., McDermott, M. E. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes*, 1998, 47, 688-690. – 22. Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A. és mtsai: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, 358, 1500-1503. – 23. Ingles, S. A., Garcia, D. G., Wang, W. és mtsai: Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control*, 2000, 11, 25-30. – 24. Kim, H. S., Newcomb, P. A., Ulrich, C. M. és mtsai: Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001, 10, 869-874. – 25. Lakatos, P. L., Bajnok, É., Hegedüs, D. és mtsai: Vitamin D receptor, oestrogen receptor-alpha-gene and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian patients with primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, 14, 733-740. – 26. Langdahl, B. L., Gravholt C. H., Brixen K. és mtsai: Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30, 608-617. – 27. Lorentzon, M., Lorentzon, R., Nordstrom, P.: Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with birth height, growth to adolescence, and adult stature in healthy caucasian men: a cross-sectional and longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 1666-1670. – 28. Lorentzon, M., Lorentzon R., Nordstrom P.: Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J. Bone. Miner. Metab.*, 2001, 19, 302-307. – 29. Marco, M. P., Craver, L., Betriu, A. és mtsai: Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on mortality risk in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney, Dis.*, 2001, 38, 965-974. – 30. Marco, M. P., Martinez, I., Amodeo, M. L. és mtsai: Vitamin D receptor genotype influences parathyroid hormone and calcitriol levels in predialysis patients. *Kidney Int.* 1999, 56, 1349-1353. – 31. McDermott, M. F., Ramachandran, A., Ogunkolade, B. W. és mtsai: Allelic variations in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia*, 1997, 40, 971-975. – 32. Minamitani, K., Takahashi, Y., Minagawa, M. és mtsai: Difference in height associated with a translation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene. *Pediatr. Res.*, 1988, 44, 628-632. – 33. Miyamoto, K., Kesterson, R. A., Yamamoto, H. és mtsai: Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol. Endocrinol.*, 1997, 11, 1165-1179. – 34. Ongphiphadhanakul, B., Rajatanavin R., Chanprasertthothin, S. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with urinary calcium excretion but not with bone mineral density in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1997, 20, 592-596. – 35. Pani, M. A., Knapp, M., Donner, H. és mtsai: Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*, 2000, 49, 504-507. – 36. Peters, U., McGlynn, K. A., Chatterjee, N. és mtsai: Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.*, 2001, 10, 1267-1274. – 37. Riggs, B. L., Nguyen, T. V., Melton, L. J., és mtsai: The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J. Bone. Miner. Res.*, 1995, 10, 991-996. – 38. Ruggiero, M., Pacini, S., Aterini, S. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with metastatic breast cancer. *Oncol. Res.*, 1998, 10, 43-46. – 39. Sheehan, D., Bennett, T., Cashman, K.: An assessment of genetic markers as predictors of bone turnover in healthy adults. *J. Endocrinol. Invest.*, 2001, 24, 236-245. – 40. Sheehan, D., Bennett, T., Cashman, K.: The genetics of osteoporosis: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin in healthy Irish adults. *Ir. J. Med. Sci.*, 2001, 170, 54-57. – 41. Sosa, M., Torres, A., Dominguez, C. és mtsai: Genetic polymorphism of vitamin D receptor and osteoporosis. *Med. Clin. (Barc)*, 1998, 110, 646-650. – 42. Sosa, M., Torres, A., Martin, N. és mtsai: The distribution of two different vitamin D receptor polymorphisms (BsmI and start codon) in primary hyperparathyroidism. *J. Intern. Med.*, 2000, 247, 124-130. – 43. Speer, G., Cseh, K., Winkler, G. és mtsai: Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001, 144, 385-389. – 44. Speer, G., Dworak, O., Cseh, K. és mtsai: Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism correlates with erbB-2/HER-2 expression in human rectal cancer. *Oncology*, 2000, 58, 242-247. – 45. Suarez, F., Zeghoul, F., Rossignol, C. és mtsai: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and sex-dependent growth during the first two years of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 2966-70. – 46. Thomasset, M.: Vitamin D and the immune system. *Pathol. Biol.*, 1994, 42, 163-172. – 47. Tokita, A., Matsumoto, H., Morrison, N. A. és mtsai: Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J. Bone. Miner. Res.* 1996, 11, 1003-1009. – 48. Ye, W. Z., Reis, A. F., Dubois-Laforgue, D. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001, 145, 181-186. – 49. Ye, W. Z., Reis, A. F., Velho, G.: Identification of a novel Tru9I polymorphism in the human vitamin D receptor gene. *J. Hum. Genet.*, 2000, 45, 56-57. – 50. Yokohama, K., Shigematsu, T., Kagami, S. és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphism detected by digestion with ApaI influences the parathyroid response to extracellular calcium in Japanese chronic dialysis patients. *Nephron* 2001, 89, 315-320. – 51. Yokoyama K., Shigematsu T., Tsukada T. és mtsai: ApaI polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1998, 53, 454-458.

(Györfly Balázs dr., Budapest, Zsolt fejedelem u. 19/b. 1029  
e-mail: zsalab2@freemail.hu)



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó hatásfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnosztika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a

kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kismencede vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

## Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenciók tevékenység sok kívánni valót hagy maga után. A szerző kardiológus, intézetvezető főorvos, aki ezen a területen közel két évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik. Könyvében áttekinti a szívinfarctussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfarctusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az akut myocardialis infarctus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

Formátum: 143 × 216 mm Terjedelem: 176 oldal Bolti ár: 2600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

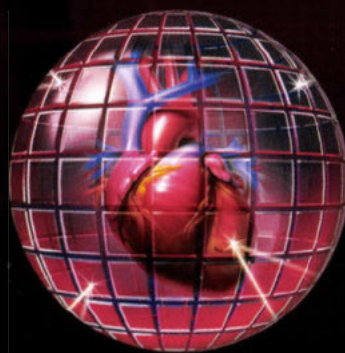


G Y E D Ü L Á L L Ó E R E D M É N Y E K

**X-S**  **LVD**

Az X-SOLVD<sup>3</sup> vizsgálatban a SOLVD<sup>1,2</sup> vizsgálat  
közel 7000 betegét követték nyomon  
a vizsgálat lezárása után 9 éven át.

Az X-SOLVD<sup>3</sup> vizsgálat eredménye bizonyította,  
hogy a SOLVD Prevenciós ágában<sup>a</sup>  
néhány éves



**Renitec**  -kezelés

**behozzhatatlan előnyt**

**jelentett 12 éven keresztül.**

<sup>a</sup> A SOLVD Prevenciós ágban 4228 tünetmentes balkamra-diszfunkciós beteget randomizáltak 3 éves Renitec- vagy placebokezelésre.<sup>1</sup>

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

**X  
S  
O  
L  
V  
D**



**X  
S  
O  
L  
V  
D**

# A Renitec

**a legtöbbet vizsgált<sup>4</sup> és az egyetlen ACE-gátló,  
mely több mint egy évtized után is  
bizonyítottan előnyt nyújt.<sup>3</sup>**



A Prevenziós ágban a korábban megkezdett Renitec-kezelés még

- **12 év múlva is**
- **16%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást** ( $p=0,0008$ ) **és**
- **14%-kal az összmortalitást** ( $p=0,001$ ) **rizikóját.**<sup>3</sup>

**Referenciák:**

1. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 327:685-691,1992
2. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 325:293-302,1991
3. Jong, P et al.: Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 361:1843-1848, 2003
4. SciSearch adatbázis, 2001. július

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2003.  
\*A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata  
A RENITEC a MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye  
06-2004-RNT-03-H-05-JA



**MSD**

MSD Magyarország KFT.\*  
1123 Budapest,  
Alkotás u. 50.  
Tel.: 224-8200  
Fax: 224-8288

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ



## Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése izotópdiagnosztikai módszerekkel endokrin orbitopathiában: a $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, a $^{99m}\text{Tc}$ -depreotid SPECT és az MR összehasonlítása

Galuska László dr.<sup>1</sup>, Nagy Endre dr.<sup>2</sup>, Szűcs-Farkas Zsolt dr.<sup>3</sup>, Szabados Lajos dr. <sup>1</sup>, Garai Ildikó dr.<sup>1</sup>, Szabó Jenő dr.<sup>2</sup>, Varga József dr.<sup>1</sup> és Leövey András dr.<sup>2</sup>

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Tanszék (tanszékvezető: Galuska László dr.)<sup>1</sup>

I. Sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Kakuk György dr.)<sup>2</sup>

Radiológiai Klinika (igazgató: Kollár József dr.)<sup>3</sup>

**Bevezetés:** Az endokrinológiai gyakorlatban komoly gondot okoz az inaktív és aktív orbitopathia elkülönítése, holott a különböző kezelések tervezése szempontjából az aktivitás felismerése döntő jelentőségű lenne. **Cél:** A szerzők olyan új módszert kidolgozását tűzték ki célul, mely  $^{99m}\text{Tc}$ -technéciummal jelzett DTPA-komplex és 4 fejes kis látóterű koponya-SPECT alkalmazásával rövid vizsgálati idő alatt, költséghatékonyan biztosítja a retrobulbaris térben az autoimmun folyamat aktivitásának megítélését endokrin orbitopathiában (EOP). **Módszerek:** Referenciavizsgálatként az MR T2 relaxációs idő mérésén alapuló súlyossági skálát alkalmaztak. A specifikusabbnak tartott szomatosztatin-analóg depreotid ( $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect) adásával korrelációs vizsgálatokat végeztek. **Eredmények:** Kimutatták, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA alkalmazásával az aktív és inaktív EOP már vizuális értékeléssel is jól elkülöníthető. A különböző halmozódási jellegzetességek ellenére a két radiofarmakonnal kapott képek információtartalmában nem láttak lényeges különbséget. Az MR-rel mért aktivitási pontszámok a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-val kapott felvett aktivitás (FA) értékekkel jól korrelálnak. Inaktív EOP-ban az átlagos FA értéket  $6,26 \pm 1,6 \cdot 10^{-6}\text{ID}/\text{cm}^3$ -nek, míg aktív EOP-ban  $10,78 \pm 0,61 \cdot 10^{-6}\text{ID}/\text{cm}^3$ -nek, szignifikánsan magasabbnak találták. A  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA az aktív EOP kimutatására specifikusabbnak tartott  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospecthez hasonlóan dúsul az aktív retrobulbaris gyulladás régiójában ( $r = 0,91$ ;  $P < 0,0001$ ). **Következtetések:** A  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA orbita-SPECT alkalmas módszer lehet az endokrin orbitopathia aktivitásának megítélésére. Jól kiegészíti az MR-rel kapott strukturális információkat, és a stádiumfelmérés mellett a terápia hatásának lemérésére is ígéretes módszernek tűnik.

**Kulcsszavak:** endokrin orbitopathia, MR, SPECT,  $^{99m}\text{Tc}$  depreotid,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,

**Assessment of disease activity in Graves' orbitopathy with different methods: comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT,  $^{99m}\text{Tc}$ -Depreotide SPECT and MRI scores.**

**Introduction:** Currently there is no ideal imaging technique which could estimate the degree of inflammation in thyroid eye disease. **Aim:** A new, rapid and cost-effective method, using  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled DTPA and 4-headed SPECT, was developed which is able to diagnose inflammatory activity in patients with endocrine orbitopathy (EOP). **Methods:** The MRI T2 relaxation time was used as reference. Comparative orbital SPECT with the more specific  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect (depreotide) was also performed in the same patients. **Results:** Visual evaluation of orbital SPECT frames of patients suffering from active EOP could be easily distinguished from inactive EOP patients'. Despite the supposedly different characteristics of the two tested radiopharmaceuticals, there was essentially no difference between their accumulation in the orbit and the information obtained. The MRI activity scores correlated well with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA activity uptake (AU). The mean AU value in patients with inactive EOP was  $6.26 \pm 1.6 \cdot 10^{-6}\text{ID}/\text{cm}^3$ , while in active EOP  $10.78 \pm 0.61 \cdot 10^{-6}\text{ID}/\text{cm}^3$ , significantly higher. The  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA accumulation in the orbital region in active disease was similar to that of depreotide. There was a good correlation ( $r = 0.91$ ,  $P < 0.0001$ ) between the two methods. **Conclusion:** The authors concluded that  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA orbital SPECT is a potentially useful method, which – after initial clinical and MRI staging – gives useful quantitative estimation of disease activity in endocrine orbitopathy. It may provide important visual and quantitative information during the follow up of patients.

**Key words:** endocrine orbitopathy, SPECT, MRI,  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA



Az immunológiai eredetű endokrin orbitopathia (EOP) klinikai lefolyása ismert szakaszokból áll (13). A betegség eredményes oki kezelése csak az autoimmun folyamat aktív szakaszában lehetséges (11, 14, 16). Inaktív stádiumban a gyógyszeres kezelés vagy irradiáció (17) esélyei rohamosan csökkennek, fibrosis kialakulásakor izomkorrekciós műtét jöhet még számításba. A klinikai tünetek súlyossága és a folyamat aktivitása nem párhuzamosan változik (21), ezért elengedhetetlen a retrobulbaris gyulladás aktív stádiumának megállapítása, majd a kezelés hatékonyságának követése. Az EOP aktivitásának megítélésére alkalmazott módszerek több hátránnyal is rendelkeznek, időigényesek, költségesek (1, 4, 8, 9). Az MR-rel történő T2 relaxációs idő mérése a szemizomokban (19, 20), valamint a <sup>111</sup>In-mal jelzett octreotid szcintigráfia terjedt el leginkább (8, 9, 10).

Célunk volt, hogy <sup>99m</sup>Tc-mal jelzett DTPA-komplex, és 4 detektoros kis látóterű koponya-SPECT alkalmazásával olyan új módszert dolgozzuk ki, mely EOP-ban a retrobulbaris tér gyulladásos aktivitásának megítélését rövid vizsgálati idő alatt, költséghatékonyan biztosítja. Jól bevált „arany standard” diagnosztikai eljárás hiányában az új módszerrel kapott eredményeket az MR T2 relaxációs idő mérésén alapuló aktivitási pontszám értékekkel és a specifikusabbnak tartott szomatostatin-analóg depreotid (<sup>99m</sup>Tc-Neospect) segítségével nyert képekkel hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk a két radiofarmakon halmozódási paramétereit közötti különbségeket. Célunk volt a <sup>99m</sup>Tc DTPA-val és <sup>99m</sup>Tc-Neospect-tel mérhető normális és kóros felvett aktivitás (FA) értékek meghatározása is.

Munkahipotézisünk szerint az orbitában zajló gyulladás során a veséken át kiválasztódó <sup>99m</sup>Tc-DTPA-komplex alkalmas a gyulladásos vérbőség felismerésére (3). EOP esetén az orbitában a kapillárisok megnövekedett permeabilitása miatt extravasálisan is megjelenik, és az interstitiumban plazmafehérjékhez kötődve jelzi a gyulladásos oedemát. Ez a halmozódás ugyan nem sejt- vagy receptorspecifikus, de az orbitafolyamat aktivitásának mértékével arányosan számítani lehet meglétére.

## Beteganyag, módszerek

### Betegcsoportok

Összesen 64 EOP-ban szenvedő és 10 nem EOP-os beteget vizsgáltunk. A vizsgált betegcsoportok legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. A betegek EOP aktivitási státusának besorolása – megbízhatóbb módszer hiányában – az egyes szemizmok MR T2 relaxációs idő mérésével kialakított

**Rövidítések:** DTPA = dietilén-triamin-pentaecetsav; EOP = endokrin orbitopathia; FA = felvett aktivitás; ID = injektált dózis; ROI = region of interest; SPECT = single photon emission computed tomography

**1. táblázat:** A két különböző radiofarmakonnal (<sup>99m</sup>Tc-DTPA és <sup>99m</sup>Tc-Neospect) vizsgált betegcsoportok jellemzői

	Betegcsoport	Megoszlás nő/ffi	Létszám	Életkor (szélső értékek)	MR pont
DTPA	Aktív cs.	15/6	21	50,9	0-3
	Inaktív cs.	34/9	43	45,6	0
Neospect	EOP	5/1	6	41,8	0-3
	K	2/8	10	60,5	nem volt

K: Kontroll

pontértékek alapján történt (lásd alább). Valamennyi beteg euthyreoid állapotban volt, orbitastátusuk az amerikai klinikai aktivitási skála (Clinical Activity Score = CAS) szerint 3 vagy magasabb értékű volt.

Az 1. táblázatban a kizárólag <sup>99m</sup>Tc-DTPA-val vizsgált betegek blokkjában az „A” (aktív) csoportba került az a 21 beteg (42 orbita), akinek egyik (9 beteg) vagy mindkét (12 beteg) szemgödrében az MR pontértékek alapján aktív EOP zajlott. Az „I” (inaktív) csoportba a 0 MR pontszámú 43 beteg (86 orbita) került. A <sup>99m</sup>Tc-Neospect blokkon belül a „K” (kontroll) 10 fős csoportba kerültek az EOP-ban nem szenvedő, tüdőtümor miatt vizsgált betegek, kizárólag az orbiták <sup>99m</sup>Tc-Neospect felvett aktivitás „normális értékének” meghatározásához. Itt szerepel még az „A” és „I” csoportokból 6, változó MR pont-értékekkel rendelkező beteg (EOP alcsoportként), akiknél a <sup>99m</sup>Tc-DTPA után két héten belül <sup>99m</sup>Tc-Neospecttel is megismételtük a vizsgálatot (összesen tehát 16 betegnél történt <sup>99m</sup>Tc-Neospect vizsgálat). 10 inaktív EOP-ban szenvedő („I”-csoportbeli) betegnél a <sup>99m</sup>Tc-DTPA orbita-SPECT reprodukálhatóságának értékelésére egy hónapon belül 3 alkalommal végeztük el a vizsgálatot.

### A vizsgálatok kivitelezése

#### Az MR pontszám számítása:

A SPECT-vizsgálat előtt vagy után egy héten belül végzett MR-vizsgálatok leírták a szemizmok kiszélesedését (ha volt), és megadták az egyes szemizomokban mért T2 relaxációs idő értékeit. Egy szemizomban talált 70 ms feletti T2 érték jelentett egy pontot. Ha több szemizom volt érintett, a pontérték az involvált szemizmok számával azonos. Így 0, 1, 2, 3, maximum 4 pontot lehetett kapni az MR T2 mérésekkel egy-egy orbitára vonatkozóan.

#### <sup>99m</sup>Tc-DTPA SPECT kivitelezése

**Képbegyűjtés:** A vizsgálatokat 4 detektoros Nucline X-ring (Mediso) hazai fejlesztésű és gyártású SPECT készülékkel végeztük, 400–450 MBq <sup>99m</sup>Tc-DTPA intravénás beadása után 20 perccel. A begyűjtés 2,8 fokként, „step and shoot” üzemmódban, detektoronként 90°-nyi elfordulással, összesen 128 kép begyűjtésével történt.

#### A <sup>99m</sup>Tc-Neospect SPECT kivitelezése

**Képbegyűjtés:** A radiofarmakon jelölése és minőségi ellenőrzése a gyártó által megadottak szerint történt. A 90% feletti jelölési hatásokkal rendelkező radiofarmakonból 500–600 MBq aktivitást adtunk intravénásan. A beadás időpontját és a beadott aktivitás értékét mindkét radiofarmakon alkalmazásakor feljegyeztük az orbita relatív felvett aktivitás (FA) későbbi számításához. Pontosan 3 óra múlva a



$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-nál leírt paraméterekkel SPECT begyűjtést végeztünk. A két radiofarmakon összehasonlítása 6 betegen (12 szemén), 2 héten belüli vizsgálatokkal történt.

## A SPECT vizsgálatok értékelése

A SPECT-vizsgálatokból a metszeti képeket az InterView (Mediso) programmal készítettük el, a részterületek (ROI-k) felvételének elemzése pedig a DIAG programcsomag (Mediso) segítségével történt.

A 128 db  $64 \times 64$  felbontású vetületi képből iteratív (OSEM) rekonstrukcióval készültek el a 4,11 mm vastag transzaxiális metszeti képek, amelyekből Chang-féle elnyeléskorrekció után coronalis, sagittális és transzverzális (ferde) metszetek készültek a koponya ill. a retrobulbaris tér régiójáról (1., 2. és 3. ábra). A transzverzális síkot úgy jelöltük ki, hogy az agy alsó határoló síkjával  $30^\circ$ -os szöveget zárjon be.

Először vizuálisan megvizsgáltuk mindhárom metszeti képsorban az orbita régióját. Ellenőriztük az orbitavetületek szimmetriáját, a szemizmok régiójában illetve a retrobulbaris térben pedig a gyulladásra utaló magasabb radiofarmakon-akkumulációt kerestük. A transzverzális metszetsoron 6 (egyenként 4,11 mm vastagságú) metszet összeadásával definiáltuk az orbitalis régió helyét. Ezeket az összegképeken lekerekített háromszög alakú terület (ROI) berajzolásával kijelöltük az orbitalis (O) régiót, amit ezután a temporalis agyállomány vetületére (A = agy) is átcúsztattunk, majd kiszámoltuk a két ROI beütésszamarányát (O/A) (3. ábra F).

### A beadott aktivitás retrobulbaris hányadának számítása

A kvantitatív értékeléshez előzetesen kalibráltuk a gamma-kamera érzékenységet. Az injekció beadása előtt és után lemértük a teli és az üres fecskendő aktivitását, és feljegyeztük a mérés időpontját a bomláskorrekcióhoz. Az értékelés a transzverzális síkú összegképen, a fentiek szerinti ROI-kijelölés alapján történt. A kiszámolt felvételi érték (felvett aktivitás = FA) a beadott aktivitás milliomod részében fejezi ki a kijelölt térrész  $\text{cm}^3$ -enkénti aktivitásfelvételét (mértékegység:  $\times 10^{-6}$  ID/ $\text{cm}^3$ ). A különböző radiofarmakonokkal, de azonos mérési körülmények között kapott FA értékeket összevetettük az MR pontszám értékekkel. A ROI felhelyezés szubjektív hibájának vizsgálatára 10, az A és I csoportból véletlenszerűen kiválasztott betegnél két másik gyakorlott szakember is elvégezte az értékelést.

## Statistikai elemzés

Az oldalfüggőség (jobb-bal) kizárására kéttényezős varianciaanalízist végeztünk az „A” csoport (tényezők: oldal és MR pontszám), illetve párosított t-próbát az „I” csoport FA adataira. Az MR pontszámoktól való függést az összes szemre egytényezős varianciaanalízissel, illetve Welch-próbával ellenőriztük, a szórások egyezésére végzett Levene-próba után. A páronkénti összehasonlítást Bonferroni-módszerrel végeztük.

## Eredmények

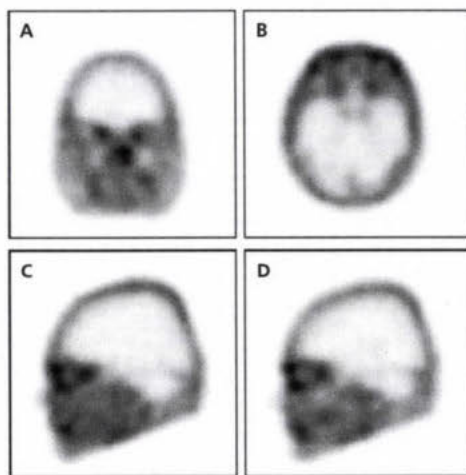
### $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-SPECT vizsgálatok eredményei

Mivel az orbitánkénti O/A értékek vizsgálók közötti átlagos eltérése (variációs együttható: 15,2%) nagyobb volt, mint a felvett aktivitás számolásával ka-

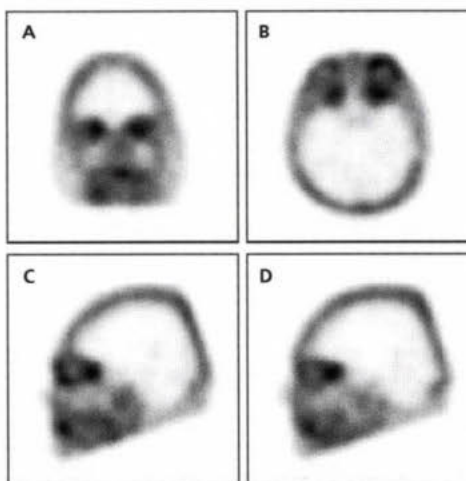
pott érték (9,0%), ezért a továbbiakban csak az FA értékekkel kapott eredményeket ismertetjük.

Vizuális értékeléssel az aktív EOP-ban szenvedő betegeknél szembetűnő a szemizmok, a retrobulbaris tér fokozott radiofarmakon-halmozása (1. és 2. ábra). Az inaktív stádiumban levő betegeknél („I” csoport) ez a halmozódás kevésbé vagy nem látható (3. ábra, bal orbita).

Mivel a jobb és bal szemre kapott FA értékek sem az „I” csoportban (párosított t-próba:  $p = 0,43$ ), sem az „A” csoportban (kétszemponos varianciaanalízis,  $p = 0,74$ ) nem mutattak szignifikáns oldalfüggést, a további számolásokat az egyes szemek adataira (összesen 128 szemre) végeztük.

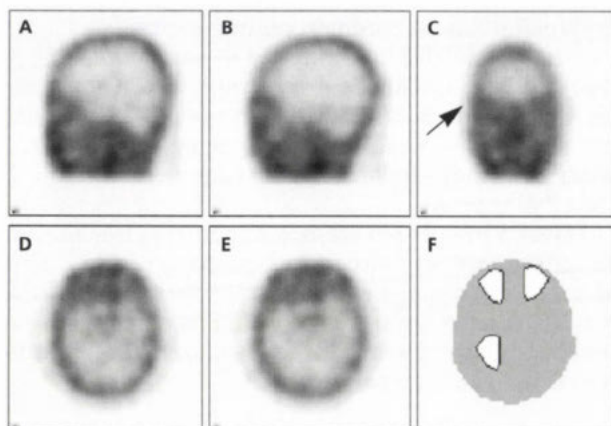


1. ábra: Aktív EOP-ban szenvedő beteg  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA orbita-SPECT 3 irányú metszeti összegképei. Mindkét orbitalis régióban kóros radiofarmakon-halmozás látható. (A) coronalis, (B) transzverzális, (C) és (D) a két orbitának megfelelő sagittális síkokban



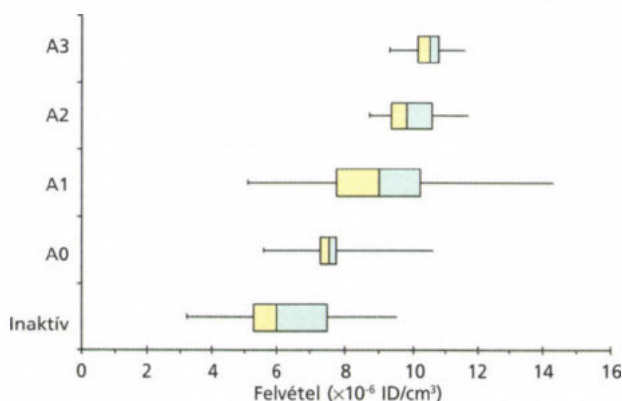
2. ábra: Az 1. ábrán látható beteg  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect-tel készült orbita-SPECT 3 irányú metszeti összegképei. Mindkét orbitalis régióban kóros radiofarmakon-halmozás látható. Az orrregi régióban kisebb a felvett aktivitás. (A) coronalis, (B) transzverzális, (C) és (D) a két orbitának megfelelő sagittális síkokban





3. ábra: Jobb oldali túlsúlyú retrobulbaris aktivitás 3 irányú metszeti összegképei, a transzverzális képen a felvett aktivitás számításához rajzolt ROI-kkal. (A) sagittális sík, jobb orbita. (B) sagittális sík, bal orbita. (C) coronalis sík. (nyíl jelzi az aktív jobb medialis szemizmot). (D) transzverzális metszet az orbita síkjában. (E) transzverzális metszet egy metszettel lejjebb

A 4. ábra mutatja be az inaktív („I”) csoport és aktív („A”) csoport különböző MR pontszámokhoz tartozó FA értékeinek egymáshoz viszonyított elhelyezkedését, a mért tartomány és a negyedelő pontok feltüntetésével („box and whiskers plot”). A <sup>99m</sup>Tc-DTPA FA értékek átlaga az MR pontszámok emelkedésével nő (2. táblázat A0-A3 csoport).



4. ábra: A <sup>99m</sup>Tc-DTPA-felvétel függésének szemléltetése az MR státustól. A magasabb MR ponttértekhez nagyobb <sup>99m</sup>Tc-DTPA FA értékek tartoznak

2. táblázat: Az aktivitásfelvételi értékek (10<sup>6</sup> ID/cm<sup>3</sup> egységben) az inaktív csoport („I”), és az aktív csoport („A”) különböző MR pontszámú részcsoportjai (A0-A3) esetén

Csoport	N	Átlag	Szórás
I	86	6,26	1,60
A0	9	7,69	1,40
A1	19	9,18	2,43
A2	8	10,08	1,03
A3	6	10,53	0,81
Összesen:	128		

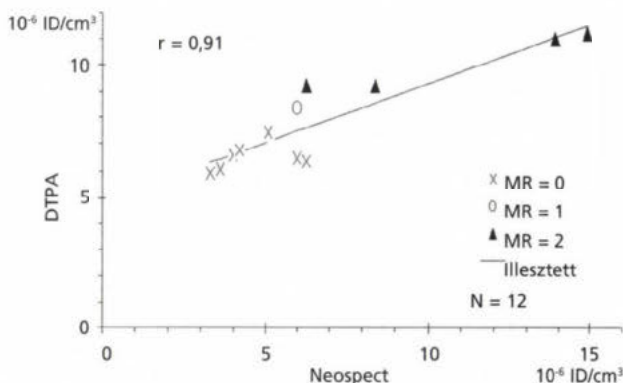
A varianciaanalízis jelentős függést mutatott az MR pontszámtól ( $p < 0,001$ ). A páronkénti összehasonlítások (Bonferroni-módszerrel) az „I” csoport és az „A” csoport 1, 2, 3 MR pontszámú részcsoportjai ( $P < 0,001$ ), valamint az „A” csoport 0 MR pontszámú és 2, illetve 3 MR-pontszámú részcsoportja között szignifikáns eltérést mutattak (3. táblázat).

3. táblázat: Páronkénti összehasonlításokkal kapott valószínűségi (P) értékek az inaktív csoport („I”), és az aktív csoport 0 MR pontszámú, vagyis egyik oldalon inaktív („A0”), valamint az aktív EOP különböző MR-pontszámú részcsoportjai (A1-A3) között Bonferroni-módszerrel. A különbségek az A0 és A1 csoport összehasonlításának kivételével szignifikánsak

Csoportok	A1	A2	A3
I	0,000	0,000	0,000
A0	0,311	0,043	0,018

### A <sup>99m</sup>Tc-DTPA és <sup>99m</sup>Tc-Neospect-vizsgálatok összehasonlítása

Hat, különböző EOP aktivitási stádiumú betegen a <sup>99m</sup>Tc-DTPA orbita-SPECT után 2 héten belül elvégeztük a vizsgálatot <sup>99m</sup>Tc-Neospect radiofarmakonnal is. A vizuális értékeléssel megállapítható, hogy a <sup>99m</sup>Tc-Neospect még aktív EOP ban is csak minimális mértékben dúsul az interorbitalis (orrüregi) régióban, így a ROI elhelyezés könnyebb, mint a <sup>99m</sup>Tc-DTPA-nál. A peri- és retroorbitalis gyulladás vizuális jelei viszont hasonlóak (1. és 2. ábra). Az összesen 12 szemre vonatkozó MR, <sup>99m</sup>Tc-DTPA és <sup>99m</sup>Tc-Neospect FA értékek közötti korrelációt az 5. ábra szemlélteti, a két radiofarmakon FA értékei között jó korreláció volt ( $r = 0,91$ ;  $P < 0,0001$ )



5. ábra: A <sup>99m</sup>Tc-DTPA és <sup>99m</sup>Tc-Neospect dúsulás összefüggése ugyanazon betegek vizsgálati eredményei alapján, különböző MR pontszámoknál

### A kontrollcsoport <sup>99m</sup>Tc-Neospect vizsgálata

Összesen 10, pajzsmirigy- vagy orbitabetegségben nem szenvedő kontroll személyen elvégzett vizsgálat vizuális értékelése alapján megállapítható, hogy az orbita régiójában nem látható radiofarmakon-halmo-



zás. A  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect FA átlagértéke  $4,07 \pm 1,35 \times 10^{-6}$  ID/cm<sup>3</sup>). Három csoportba sorolva a szemeket (kontroll, MR = 0, MR > 0), a 0-nál nagyobb MR pontszámúak  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect-felvétele Welch-próbával a kis esetszám ellenére is szignifikánsan nagyobbak adódik ( $p < 0,05$ ).

## Megbeszélés

Az utóbbi években különböző radiofarmakonok segítségével történtek próbálkozások az aktív EOP kimutatására. Ezek között akad olyan is, amely régóta ismert különböző (pl. izületi) gyulladások kimutatására (15). A receptoraikhoz specifikusan kötődő somatostatin analógok közül a  $^{111}\text{In}$ -mal jelzett octreotid volt az első, amelyet EOP-ban szenvedő betegek vizsgálatára alkalmazni kezdtek (8, 9, 10). Hátránya a viszonylag nagyobb gamma-energiájú izotóppal történő jelzés, ami a SPECT képminőséget, az orbitában való anatómiai tájékozódást rontja. Az olcsóbb, technéciummal jelezhető somatostatinanalóg depreotiddal viszont igen jó minőségű SPECT metszeti képeket kaptunk (1, 2), ami lehetővé teszi az orbitán belül a szemgolyó (hideg területként) történő észlelését, és mellette az egyes szemizomcsoportok magasabb aktivitásának kimutatását. A humán immunoglobulin aktív EOP-ban történő aspecifikus halmozódása alapján (15) valószínű, hogy a szomatosztatinanalógok orbitalis dúsulásában a gyulladásra jellemző aspecifikus tényezők is szerepet játszanak, és csak a dúsulás kis hányadát teheti ki a kétségtelenül meglévő szomatosztatin-receptorokon történő specifikus kötődés. Elsőként számoltunk be aktív EOP-ban a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA peri- és retrobulbaris halmozódásáról (6). Vizsgálataink azt mutatják, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA orbita-SPECT segítségével az aktív és inaktív EOP-ban szenvedő betegek már vizuális értékeléssel is jól elkülöníthetők. Bár az irodalomban még dominál az EOP aktivitásának különböző hányadosokkal történő kifejezése (az orbitára, illetve különböző agyi régiókra illesztett ROI-k segítségével), magunk az O/A értékek nagy szórását tapasztaltuk az agyi régióknak, mint referenciahelynek változó aktivitása miatt. Ezért a kezdeti próbálkozások után (6) az orbitalis régió felvett aktivitásának mérésére tértünk át. Ezt a számszerű paramétert sokkal jobban reprodukálhatónak találtuk. A  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA FA értékek az MR-rel is bizonyíthatóan aktív retrobulbaris gyulladás esetében szignifikánsan magasabbak, mint az inaktív tartott orbiták hasonló értékei. Az MR-rel mért aktivitási pontszámok a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-val kapott FA értékekkel jól korrelálnak (4. ábra). Ugyancsak elsőként állapítottuk meg, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA az aktív EOP kimutatására alkalmas, a  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect-hez hasonlóan dúsul a retrobulbaris gyulladás régiójában. A diszkrét halmozódási eltérések ellenére a képek információtartalmában nem látunk lényeges különbséget (1. és 2. ábra). A két radiofarmakon halmozódási paraméterei között jó korrelációt észleltünk (5. ábra). Mindezek alapján úgy gondoljuk,

hogy a retrobulbaris tér gyulladásának megítélésére a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA orbita-SPECT alkalmas módszer lehet a következő előnyök miatt:

- egyszerű, költséghatékony, gyors, kis sugárterhelésű vizsgálat,
- jó fotonhozamú, részletgazdag képeket ad,
- megbízható ROI-kijelölést, egyszerű paraméterszámítást biztosít,
- az EOP aktív és inaktív stádiumát jól elkülöníti,
- alkalmas lehet a betegkövetésre, a terápiás próbálkozások hatásának mérésére.

A módszer hátránya, hogy rutinszerű alkalmazásához SPECT-készülék és izotóplaboratórium szükséges. Ez a lehetőség hazai viszonylatban valamennyi endokrin centrum mellett megvan.

Az EOP kivizsgálási algoritmusában az MR-t a pótolhatatlan strukturális információk szükségessége, a gyulladással kapcsolatos aktivitás becslési lehetősége miatt az első vizsgálatok között ajánljuk. A terápia hatékonyságának követése, az EOP aktivitás megítélése  $^{99m}\text{Tc}$ -Neospect-tel is igen jó képminőséggel lehetséges, de magasabb ára és az ismétlésekben rejlő potenciális allergiás kockázat miatt terápiakövetésre kevésbé ajánlható. Eredményeink alapján a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA orbita-SPECT az EOP aktivitásának felismerésére alkalmas, költséghatékony noninvazív, ígéretes módszer.

**IRODALOM:** 1. Burggasser, G., Hurlt, I., Hauff, W., és mtsai: Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer  $^{99m}\text{Tc}$ -P829 in patients with Graves' disease. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1.), S136. – 2. Burggasser, G., Traub, T., Hurlt, I. és mtsai: Comparative orbital scintigraphy with  $^{111}\text{In}$ -DOTA-lanreotide and  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Tyr3-octreotide in patients with Graves' disease. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1.), S136. – 3. Carlsen, O.: The gamma camera as an absolute measurement device: Determination of glomerular filtration rate (GFR) in  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA renography using a dual head gamma camera. Eur. J. Nucl. Med. Suppl. 2002, 29 (Suppl. 1.) S166. – 4. Dominguez, M.L., Llana, B., Zeidán, N. és mtsai: In  $^{111}\text{In}$ -Octreotide scintigraphy in orbital Graves' disease: a parameter to predict the clinical response to somatostatin analogs therapy? Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1.), S342. – 5. Galuska, L., Márton, H., Szanyi, A. és mtsai: The role and prognostic value of pulmonary  $^{99m}\text{Tc}$ Technetium diethylene triamine penta acetic acid aerosol lung clearance in children with allergic alveolitis. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol., 2000, 6, 35-42. – 6. Galuska, L., Leövey, A., Szűcs-Farkas, Zs. és mtsai: SPECT using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA or the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. Nucl. Med. Comm., 2002, 23, 1211-1216. – 7. Heufelder, A. E.: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. Eur. J. Endocrinol., 1995, 132, 532-541. – 8. Krassas, G.E., Kahaly, G.J.: The role of octreoscan in thyroid eye disease. Eur. J. Endocrinol., 1999, 140, 373-375. – 9. Krassas, G. E., Doulmas, A., Kaltsas, T. H. és mtsai: Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. Thyroid, 1999, 9, 47-52. – 10. Krassas, G. E., Doulmas, A., Pontikides, N., és mtsai: Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. Clin. Endocrinol., 1995, 9, 42, 571-580. 1995. – 11. Krassas, G. E., Kaltsas, T. H., Doulmas, A. és mtsai: Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. Eur. J. Endocrinol., 1997, 136, 416-422. 1997. – 12. Leövey, A.: Pajzsmirigybetegségekhez társuló ophthalmopathia klinikuma és klasszifikációja. Magyar Belorvosi Archivum, 1995, 4, 218-221. – 13. Mark, F., Prummel, M., Wilmar, M. és mtsai: Medical management of Graves' ophthalmopathy Thyroid. 1995, 5, 231-234. – 14. Mourits, M., P. H., Koornneef, L., Wiersinga, W. M. és mtsai: Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: novel approach. Brit. J. Ophthalmol., 1989, 73, 639-644. – 15. Ortapamuk, H., Naldoken, S., Hosal, B.: The rRole of  $^{99m}\text{Tc}$  polyclo-



nal human immunoglobulin scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1.), S343. – 16. Prummel, M. F., Wiersinga, W. M.: Medical management of Graves' ophthalmopathy. Thyroid, 1995, 5, 231-234. – 17. Ravin, J. C., Sisson, J. C., Knapp, W. T.: Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. Am. J. Ophthalmol., 1975, 79, 285-288. – 18. Rinderknecht, J., Shapiro, L., Krauthammer, M.: Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 105-110. – 19. Szűcs-Farkas Zs., Tóth J., Balázs E. és mtsai.:MR vizsgálatok technikája endokrin ophthalmopat-

hiában. Magyar Radiológia, 2000, 74, 135-139. – 20. Szűcs-Farkas, Zs., Tóth, J., Balázs, E. és mtsai.: Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, of volumes? Am. J. R., 2002, 179, 1-6. – 21. Wiersinga, W. M., Prummel, M. F.: An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. Endokrin Metab. Clin. North. Am., 2000, 29, 297-319

(Galuska László dr., Debrecen, Pf. 63. 4012  
e-mail: galuska@ibel.olote.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huzár Ilona,  
Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre időszerűbbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

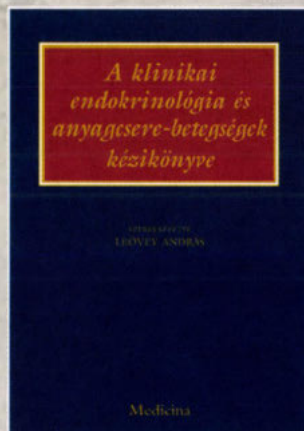
Formátum: 195 x 255 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 3200 Ft

## A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 x 285 mm Terjedelem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft







**MEDICA®**

Nyitva tartás:  
Nov. 19-21. 10.00-18.30-ig  
Nov. 22. 10.00-17.00-ig

# A GYÓGYÍTÁS 35. VILÁGFÓRUMA

Nemzetközi szakvásár és kongresszus

[www.medica.de](http://www.medica.de)

**D Ü S S E L D O R F**  
**2003. NOV. 19-22.**

BD-EXPO Kft.  
1024 Budapest  
Lövőház u. 30.  
Tel.: 346-0273  
Fax: 346-0274  
E-mail: [office@bdexpo.hu](mailto:office@bdexpo.hu)

**M**<sup>®</sup>  
Messe  
Düsseldorf



# VÉDETT ÚT

A JÁRULÉKOS VESZÉLYEK ELKERÜLÉSÉVEL



130/80

Több, mint vérnyomáscsökkentő

#### ACCUPRO 5, 10, 20 mg filmtableta

**Hatóanyag:** 5 mg, 10 mg, ill. 20 mg quinaprilum. **Javallatok:** Essentialis hypertonia. Szívelégtelenség kezelésének kiegészítésére. **Farmakodinámiai tulajdonságokból:** Klinikailag bizonyított, hogy a quinapril csökkenti az acetilkolin által indukált érszűkületet, ami az endothelialis funkció javulásának jele. Az endothelialis diszfunkciót a koronária artéria betegségben jelentős patofiziológiai mechanizmusként tartjuk számon. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység, az anamnézisben szereplő angioneurotikus oedema, artéria renalis stenózis, vesetranszplantáció utáni állapot, hemodinamikailag jelentős aorta vagy mitralis billentyű szűkület, hipertrófiás kardiomiopátia, primer hiperaldosteronizmus, stb. **Adagolás:** A kezdeti adag esszenciális hipertóniában általában napi 10 mg, szívelégtelenség esetében 2,5 mg reggel és este. A fenntartó adag napi 10-20 mg, a maximális adag napi 2-szer 20 mg. **Mellékhatások:** a kivánatosnál nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeségérzés, látászavar, a vesefunkció romlása, száraz ingerköhögés, bronchitis, angioneurotikus oedema, felső hasipanaszok, emésztési zavarok, allergiás bőrjelenségek, exanthema, urticaria, fejfájás, fáradtság, a hemoglobin koncentráció, a hematokrit, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék száma csökkenhet. **Gyógyszerkölcsonhatások:** Óvatosan adható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel, káliummal, káliummegtakarító diuretikumokkal, lítiummal, NaCl-dal, narcotikumokkal, anesztetikumokkal, allopurinollal, citosztatikumokkal, immunszuppresszív gyógyszerekkel, szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidokkal, prokainammal, neuroleptikumokkal, imipraminnal, tetraciklinekkel, alkohollal. **Figyelmeztetés:** A quinapril – különösen a kezelés kezdetekor – csak a vérnyomás és laboratóriumi paraméterek szoros ellenőrzése mellett szabad alkalmazni, só- és folyadékhiányban szenvedő, beszűkült vesefunkciójú, súlyos hipertóniában szenvedő, idősebb (65 év felett), súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek. **Csomagolás:** 30, 50, 100 db filmtabl. Alkalmazás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást. Alk. ei. OGYI eng. száma: 8687/41/2001.

quinapril  
**Accupro**®



## Bazális impresszió által okozott befolyásolhatatlan hypertonia kezelése denseltávolítással

Barzó Pál dr.<sup>1</sup>, Vörös Erika dr.<sup>2</sup>, Csajbók Éva dr.<sup>3</sup>, Ábrahám György dr.<sup>3</sup>,  
Légrády Péter dr.<sup>3</sup>, Deák Gábor<sup>4</sup> és Veres Róbert dr.<sup>4</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Klinika (igazgató: Bodosi Mihály dr.)<sup>1</sup>  
Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)<sup>2</sup>  
II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)<sup>3</sup>  
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (igazgató: Nyáry István dr.)<sup>4</sup>

A szerzők 24 éves nőbetegnél gyógyszeres kezelésre nem reagáló, „esszenciális” hypertonia háttérében bazális impresszió által okozott nyúltvelői kompressziót mutattak ki MR-vizsgálattal. A transoralis feltárásból végzett odontoidectomia, majd az ezt követő hátsó craniocervicalis rögzítés után a beteg vérnyomása normalizálódott. Egy évvel a műtét után továbbra sem igényel antihypertensív gyógyszeres kezelést. Az ismertetett eset is alátámasztja a feltételezést, hogy létezik egy olyan betegcsoport, melynek magas vérnyomását a nyúltvelő vascularis és/vagy mechanikai kompressziója okozza anélkül, hogy más neurológiai tünet kimutatható lenne.

**Kulcsszavak:** neurogén hypertonia, denseltávolítás, medulla oblongata, bazális impresszió

**Odontoidectomy in the treatment of medically refractory, neurogenic hypertension.** The authors present a case of medically refractory, neurogenic hypertension where the MR examination revealed an odontoid compression of the anterior medulla as a consequence of a basilar impression. Following transoral odontoidectomy and craniocervical fixation, the blood pressure in the 24-year-old woman returned to normal, and 1 year postoperatively she remains normotensive and off all medication. This reported case provides further support to the theory that there is a subgroup of patients who may have a vascular compression of the medulla with no neurological symptoms other than hypertension.

**Key words:** neurogenic hypertension, odontoidectomy, medulla oblongata, basilar impression

A magas vérnyomás népbetegség, mely világszerte a felnőtt lakosság mintegy 20%-át érinti. A betegek körülbelül 90%-ának úgynevezett esszenciális vagy idiopathiás hypertoniája van, azaz a közvetlen kiváltó tényező nem ismert. A legtöbb esetben a magas vérnyomás a kezelésre jól reagál, de jelentős azon betegek száma is, akiknél a hypertonia egyre több és nagyobb dózisu vérnyomáscsökkentő szerrel is csak nehezen vagy egyáltalán nem befolyásolható. Ezt az állapotot terápiareszistens magasvérnyomás-betegségnek nevezzük.

Ismert tény, hogy a nyúltvelő rostralis, ventrolateralis (RVLM) régiója, mint idegrendszeri központ, meghatározó szerepet játszik a szisztémás vérnyomás szabályozásában. Nagyrészt az e területen elhelyezkedő neuronok felelősek a supraspinalis sympathico-excitatoricus aktivitásért, azaz a szimpatikus beidegzésű cardiovascularis rendszerek irányításáért (2, 3, 15, 16). *Janetta és Gendell* számolt be először 1979-ben egy lehetséges összefüggésről az esszenciális hypertonia és az agytörzs vascularis kompressziója között (8,

9, 10). Közleményük óta számos tanulmány írt le kapcsolatot az RVLM neurovascularis kompressziója és az emelkedett vérnyomás között (1, 5, 11, 12, 15, 17, 18, 19). Mikroanatómiai vizsgálatok szintén megerősítették e kapcsolat lehetőségét a ventrolateralis medulla bal oldali glossopharyngeus és a vagus idegek nyúltvelői kilépésének magasságában okozott vascularis kompresszió és a magas vérnyomás között (11). Mivel az egyre gyarapodó támogató tapasztalatok ellenére sokan kételkednek az RVLM ér általi kompressziója, mint kóroki tényező jelentőségében, *Janetta és munkatársai* vezetésével jelenleg is folyik egy prospektív vizsgálat a kérdés pontosabb tisztázására.

Tanulmányunkban egy olyan fiatal nőbeteg esetét ismertetjük, akinél a teljes körű, maximális dózisu antihypertensív gyógyszeres kezelésre sem reagáló 3. fokozatú magas vérnyomás háttérében a bazális impresszió következtében kialakult nyúltvelő-kompresszió igazolódott, és a transoralis denseltávolítást követően a beteg tenziója rendeződött, gyógyszert nem szed.



## Esetismertetés

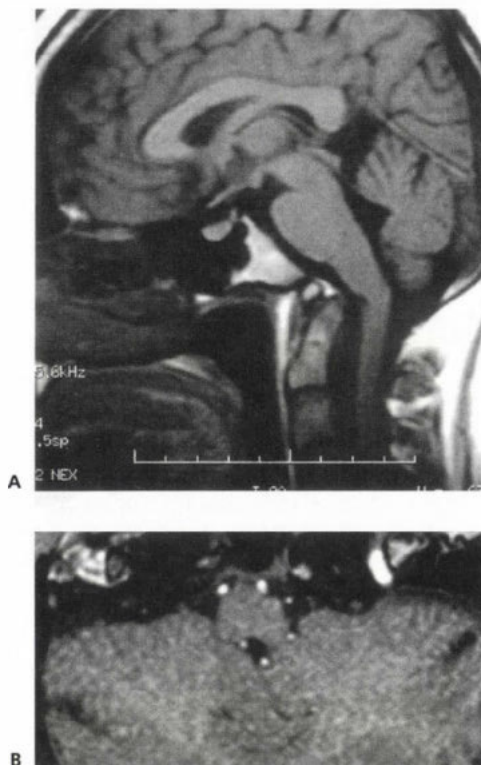
A fiatal nőbeteg centrális típusú obesitas és raromenorrhoe miatt 1997 óta endokrinológián gondozás alatt áll. Ismételt vizsgálatokkal sem derült fény a magas vérnyomás hormonális kórokára. Magasabb tenzióértéket először 2000 őszén, 23 éves korában mértek, akkor hypertensív krízis állapotában 230/120 Hgmm-es vérnyomással, sürgősséggel hospitalizálták. Állapota fokozatosan rendeződött, majd a belgyógyászati szakma szabályai szerint részletes kivizsgálás történt. Társbetegségeként obesitas (BMI 37 kg/m<sup>2</sup>) igazolódott. A betegnek krónikus hypertoniás szövödménye nem volt, célszervi érintettségként 2-es stádiumú angiopathia hypertonica volt kimutatható. Antihypertensív bázissterápiaként hydrochlorothiaziddal potenciált ACEI-t kapott (2 × 20 mg enapril/12,5 mg HCTZ). Kifejezett obesitása tachycardiával is járt, ezért 25 mg metoprolol biztosította az átlagosan 60–70/perc szívfrekvenciát. A célvérnyomást nem érte el, így a perifériás rezisztenciát csökkentendő dihydropyridin Ca-agonista kiegészítés is szükséges volt (10 mg amlodipin). A gyógyszereket jól tolerálta, de fogyni nem tudott. A 3. fokozatú hypertoniája az antihypertensivumok teljes kifejlesztési ideje után sem csökkent. Gondozását a Magyar Hypertonia Társaság által akkreditált regionális centrum végezte, de folyamatos kontroll mellett is fokozatosan emelkedett a gyógyszerigénye; rilmenidin (1 mg majd 2 mg), és 8 hét múlva növekvő dózisu urapidil (60 mg → 180 mg) kiegészítés is szükségessé vált. Hypertoniához kötődő panaszai fokozódtak, a metoprolol – carvedilol (50 mg) cseréje sem hozott megoldást. Sürgősségi indikációval direkt vasodilatator minoxidil (10 mg) is szükségessé vált, melynek Na-és folyadékretináló hatását 40 mg/48 óra furosemid adásával ellensúlyozták. Az eltelt időszakban többször is megismételték a szekunder hypertoniát kizáró vizsgálatokat, s minthogy ezek továbbra is negatív eredményt adtak, a beteget a nem konvencionális okok vizsgálatára idegsebészetre irányították.

A központi idegrendszeri kórok megállapítása (vagy kizárása) céljából MR és MR-angiográfia készült, mely elülső bazális impressziót (platybasia, csökkent occiput-hossz), valamint ennek következtében részleges atlanto-occipitalis fúziót igazolt. A nyúltvelő ventralis részét a dens, és az azt körülvevő lágyszövet komprimálta és ezáltal a bal oldali arteria vertebralis a rostralis, ventrolateralis medullába szinte „beékelődött” (1. A és B ábra).

A fej illetve a nyak mozgása a vérnyomást nem befolyásolta. A vizsgálati eredményeket, a körelőzményi adatokat és az eddigi konzervatív terápia elégtelenségét mérlegelve a beteg kezeléséért felelős belgyógyász-radiológus-idegsebész orvoscsoporthoz az idegsebészeti megoldás mellett döntött.

A műtét során, amint a beteg halo-tractióba (fejrögzőítő keretbe) került, vérnyomása hirtelen 90/60 Hgmm-re esett, majd 110/70 Hgmm körül stabilizálódott a keringési rendszer károsodása nélkül. A komplikációmentes műtét során transoralis feltárásból a dens-t a körülvevő lágyszövettel, valamint a C1 csigolya elülső gyűrűjével együtt eltávolítottuk, így a nyúltvelői kompresszió teljesen megszűnt (2. ábra). Ezután a beteg hason fekvő helyzetében occipitalis C4-es hátsó fúziót végeztünk lemezes rögzítéssel és autológ csontbeültetéssel (3. ábra). A beteg vérnyomása a műtét alatt és azt követően is a normál tartományban maradt, ezért antihypertensív gyógyszeres kezelésben jelenleg sem részesül.

A beteget a műtét után 1 héttel hazaengedtük, és 4 héttel az operációt követően visszatérhetett főiskolájára és



1. ábra: A nyúltvelő bal oldali ventralis részét a dens, és az azt körülvevő lágyszövet komprimálta, és ezáltal a bal oldali arteria vertebralis a rostralis ventrolateralis medullába szinte „beékelődött”. (A) Sagittális irányú, T1 súlyozott MR. (B) Axiális irányú T1 súlyozott kontrasztanyagot tartalmazó MR-vizsgálat



2. ábra: A műtétet követően a nyúltvelő kompressziója teljesen megszűnt

folytatta tanulmányait. Az utánkövetés egy éve alatt – bár testsúlya nem csökkent – a beteg mindvégig normotensív volt (110–130/70–80 Hgmm), jól érzi magát és jelenleg is gyógyszermentes. A posztoperatív kontroll MR-felvételek demonstrálják a medullaris dekompressziót és a jó csontfúziót (2. ábra).





3. ábra: Occipitalis C4-es hátsó fúzió lemezes rögzítéssel és autológ csontbeültetéssel

## Megbeszélés

A terápiarezisztens magas vérnyomás komoly kihívás a belgyógyász számára és azzá válik az idegsebésznek is, ha az a nem gyakori állapot igazolódik, mint a fiatal nőbeteg esetében. Tudomásunk szerint mindössze egy hasonló esetet ismertettek a szakirodalomban, azonban ott a betegnél a bulbaris panaszok hívták fel a figyelmet a fejlődési rendellenességre, s a magas vérnyomás csak járulékos tünet volt (4). Esetünkben azonban egyedül a konzervatív terápiával uralhatatlan hipertonia utalt a nyúltvelői kompresszió lehetőségére, míg agytörzsi tünetek az alapos neurológiai vizsgálattal sem voltak kimutathatók. Műtétkor a halo felhelyezését követően a beteg vérnyomása 110/70 Hgmm körül stabilizálódott és antihypertensív gyógyszerekre immár közel egy éve nincs szüksége. Esetünk is erősíti a feltételezést, hogy az „esszenciálisnak” vélt hipertenzióban szenvedő betegek egy részénél szerepet játszhat a rostralis nyúltvelői mechanikus vagy/és ér eredetű kompressziója is anélkül, hogy bármilyen más neurológiai tünet észlelhető lenne.

*Dickinson és munkatársai* egy olyan fiatal nő esetéről számoltak be, akinek szintén bazális impressziója volt. Betegük már 7 éve szenvedett magasvérnyomás-betegségben, amihez az utolsó 3 évben egyéb bulbaris tünetek, mint rekedtség, dyspnoe, nyelészavar és végtagmerevség is társultak. A dens transoralis eltávolítását és a nyúltvelői dekompresszióját követően szintén a magas vérnyomás megszűnéséről, és az agyidegi tünetek számottevő javulásáról számoltak be. Esetünkkel ellentétben, betegük-nél feltételezhetően a hosszabb ideje fennálló kompresszió hatására már syringomyelia és bulbaris tünetek is kialakultak, melyek 4 évvel a hipertonia

észlelését követően kezdődtek. Ez is jelzi a klinikai követés és a korai diagnózis felállításának fontosságát, hiszen a hipertonia megjelenése még időben, a bulbaris tünetek kialakulása előtt felhívhatja a figyelmet a bazális impresszióra, illetve a nyúltvelői érintettségére.

Az utóbbi két évtizedben mind több tapasztalati tény utal az agytörzsnek a magas vérnyomás patogenezisében betöltött szerepére (4, 6, 13, 16). Ismert, hogy a vérnyomás-szabályozás fő központja a medulla rostralis ventrolateralis formatio reticularisában helyezkedik el, és jelentős mennyiségben tartalmaz C1 adrenerg neuronokat. Az innen kiinduló idegpályák a gerincvelői thoracalis szakaszán, az intermediolateralis columnában lévő szimpatikus neuronokhoz futnak. A nucleus tractus solitarius C1 neuronokban szintén gazdagon innervált, ahova viszont a nagyerekben és a szívben található baro- és kemoreceptorokból érkeznek afferens rostok (13). Ezek alapján feltételezhető, hogy a rostralis, ventrolateralis medulla oblongata vascularis kompressziója a vérnyomást a szimpatikus rendszer stimulálása által emeli, míg ugyanezen terület és/vagy a IX–X. agyidegek műtéti dekompressziója vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet, éppen a szimpatikus rendszer szuppressziója révén.

Feltételezhetjük, hogy esetünkben az odontoid térfoglalás okozta direkt mechanikus vagy indirekt vascularis (arteria vertebralis) kompresszió váltotta ki a vérnyomás emelkedését. Az MR-felvételeken egyértelműen látszottak a súlyos agytörzsi deformitás és a cervicomedullaris átmenet leszorításának jelei, de nem zárható ki, hogy ez a hátsó koponyagödört érintő distortio az arteria vertebralis általi finom vascularis kompresszió révén fejtette ki hatását. Ezt a feltevést támogatják *Morimoto és munkatársai* patkányokon végzett kísérleteinek eredményei is, melyek szerint az RVLM-ben a pulzáló és nem az állandó mechanikus nyomás aktiválja a neuronokat, aminek végeredményeként vérnyomás-emelkedés jön létre (11, 14, 15). Nem ábrázolódott sem ischaemia, sem oedema az agytörzs területén, és a fej mozgása nem okozott hypertensív epizódot, így jogos a feltevés, miszerint a mechanikus komponens csupán indirekt szerepet játszott a magas vérnyomás kialakulásában.

Figyelmet érdemel, hogy a medulla dekompressziója után a vérnyomás azonnal normalizálódott, tehát a *Naraghi, Janetta* és mások által leírt fokozatos catecholaminszint-csökkenés ebben nem játszhatott szerepet, bár az általuk operált betegek vérnyomása csak lassan csökkent (7, 9, 10, 15, 16). Esetünkben egyrészt a hipertonia még nem okozott célszervkárosodást, mely a vérnyomáscsökkenés ellen hatott volna. Másrészt fel kell vetnünk a mechanikus kompresszió által okozott direkt agytörzsi hatást is, mely magyarázatot adhat arra, hogy a konglomerátum eltávolítása miért okozott ilyen hirtelen és drasztikus vérnyomás-redukciót.

Az eddigi tapasztalatokhoz hasonlóan betegünk esetében is a nyúltvelői torzulása a bal oldalt súlyosabban érintette. A bal oldal túlsúlyát – egyesek szerint kizárólagosságát – több okkal magyarázzák: 1. A



bal pitvar és kamra myocardiumreceptorából származó afferens idegek nagyobb része a nucleus tractus solitariust a bal nervus vagusban futó cardialis, C típusú rostokon keresztül éri el (13, 21). 2. A direkt nyomás alatt álló területnél lényegesen kiterjedtebb a kompresszió által funkcionálisan aktivált sejtek száma; és ezzel kapcsolatban 3. a két nucleus tractus solitarius egymáshoz közel helyezkedik el, így az egyikre kifejtett nyomás valamilyen szinten érintheti az ellenoldalt is, melynek következtében megnő az aktivált sejtek száma (20). E feltevést támasztja alá esetünk is, melyben a tényleges kompressziónál nagyobb funkcionális hatást tapasztaltunk.

A platybasia meglétét a szög határozza meg, de ennek önmagában nem tulajdonítanak klinikai jelentőséget. A platybasiahoz azonban társulhat szimpotomatikus bazális impresszió (invaginatio) is, sőt kapcsolat mutatható ki olyan neurodysgenesisekkel, mint a Chiari-malformatio vagy a syringohydromyelia. A bazális impresszió másodlagosan is kialakulhat a koponyaalap lágyulása miatt akár szisztémás akár más betegségek (pl. rheumatoid arthritis, osteomalacia, Paget-kór, osteomyelitis stb.) következményeként. Esetünk annyiban hasonlónak ítéltető a Dickinson és munkatársai által ismerttetettel, hogy mindkettőben a bazális impresszió volt az elsődleges, melyhez az elülső bazális invaginatio (a bázis-occiput hossz rövidülése) és az atlas koponyaalaphoz való asszimilálódása társult. Noha a craniocervicalis junctio vizsgálatát nem foglalja magában a magasvérnyomás-betegek kivizsgálási protokollja, tapasztalatunk szerint (eddig nem publikált adatok) az „esszenciális” hypertoniás esetek körülbelül 0,1–0,5%-ának hátterében a bazális impresszió állhat. A röntgenvizsgálattal nem lehet kellő pontossággal megítélni a craniocervicalis junctio abnormalitásának súlyosságát, továbbá egyéb cranialis elváltozások is állhatnak a magas vérnyomás hátterében (pl. arachnoidealis cysta, syringobulbia, infarctus, tumor), így megfontolandó, hogy kellő mérlegeléssel a koponya MR-vizsgálata is helyet kapjon a hypertonia vizsgálati protokolljában.

Összefoglalva úgy véljük, hogy esetünk több vonatkozásában is figyelmet érdemel. Ismét rámutatott, hogy egyes esetekben oki kapcsolat van a rostralis, ventrolateralis medulla kompressziója és a magas vérnyomás között. Felveti, hogy a terápiaerezisztens hypertoniásnak tartott betegek vizsgálatakor a koponya MR-vizsgálata is a protokoll részévé váljon. Ennek azért van nagy jelentősége, mert a korai diagnózis felállításával és a normális craniocervicalis

anatómiai viszonyok helyreállításával mind a hypertoniás célszervi károsodások, mind a bulbaris tünetek kifejlődése elkerülhető lenne.

**IRODALOM:** 1. Akimura, T., Furutani, Y., Jimi, Y., és mtsai: Essential hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla oblongata: MR evaluation. *Am. J. Neuroradiol.*, 1995, 16, 401-406. – 2. Calaresu, F. R., Yardley, C. P.: Medullary basal sympathetic tone. *Annu. Rev. Physiol.*, 1988, 50, 511-524. – 3. Dampney, R. A. L.: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol. Rev.*, 1994, 74, 323-364. – 4. Dickinson, L. D., Papadopoulos, S. M., Hoff, J. T.: Neurogenic hypertension related to basilar impression. *J. Neurosurg.*, 1993, 79, 924-928. – 5. Fein, J. M., Frishman, W.: Neurogenic hypertension related to vascular compression of the lateral medulla. *Neurosurgery*, 1980, 6, 616-622. – 6. Gajjar, D., Egan, B., Curé, J. és mtsai: Vascular compression of the rostral ventrolateral medulla in sympathetic mediated essential hypertension. *Hypertension*, 2000, 36, 78-82. – 7. Geiger, H., Naraghi, R., Schobel, H. P. és mtsai: Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet*, 1998, 352, 446-449. – 8. Jannetta, P. J., Gendell, H. M.: Clinical observations on etiology of essential hypertension. *Surg Forum* 1979, 30, 431-432. – 9. Jannetta, P. J., Segal, R., Wolfson, S. K. Jr: Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment I: observation in 53 patients. *Ann. Surg.*, 1985, 201, 391-398. – 10. Jannetta, P. J., Segal, R., Wolfson, S. K. és mtsai: Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. *Ann. Surg.*, 1985, 202, 253-261. – 11. Kleinberg, B., Becker, H., Gaab, M. R. és mtsai: Essential hypertension associated with neurovascular compression: angiographic findings. *Neurosurgery*, 1992, 30, 834-841. – 12. Levy, E. I., Clyde, B., McLaughlin, M. R. és mtsai: Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery*, 1998, 43, 1-9. – 13. Levy, E. I., Scarrow, A. M., Jannetta, P. J.: Microvascular decompression in the treatment of hypertension: review and update. *Surg. Neurol.*, 2001, 55, 2-11. – 14. Morimoto, S., Sasaki, S., Miki, S. és mtsai: Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension*, 1997, 29, 514-518. – 15. Morimoto, S., Sasaki, S., Takeda, K. és mtsai: Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla in essential hypertension. *Stroke*, 1999, 30, 1707-1710. – 16. Morimoto, S., Sasaki, S., Miki, S. és mtsai: Pressure response to compression of ventrolateral medulla mediated by glutamate receptors. *Hypertension* 1999, 33, 1207-1213. – 17. Naraghi, R., Gaab, M. R., Walter, G. F.: Neurovascular compression as a cause of essential hypertension: A microanatomical study. *Adv. Neurosurg.*, 1989, 17, 182-186. – 18. Naraghi, R., Gaab, M. R., Walter, G. F. és mtsai: Arterial hypertension and neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *J. Neurosurg.*, 1992, 77, 103-112. – 19. Naraghi, R., Geiger, H., Crnac, J. és mtsai: Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet*, 1994, 344, 1466-1470. – 20. Philips, A. M., Jardine, D. L., Parkin, P. J. és mtsai: Brain stem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension. *Stroke*, 2000, 31, 1997-2001. – 21. Thoren, P.: Role of cardiac vagal c-fibers in cardiovascular control. *Rev. Physiol. Biochem., Pharmacol* 1979, 86, 1-94.

(Barzó Pál dr., Szeged, Semmelweis u. 6. 6721  
e-mail: pbarzo@yahoo.com)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*  
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat  
és megtudhatja 2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a  
**[www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)**  
oldalunkat.



# Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia

Tóth Miklós dr.<sup>1</sup>, Speer Gábor dr.<sup>2</sup>, Patócs Attila dr.<sup>1</sup>, Salamon Dániel dr.<sup>2</sup>,  
Lakatos Péter dr.<sup>2</sup>, Rác Károly dr.<sup>1</sup> és Tulassay Zsolt dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
(igazgató: Tulassay Zsolt dr.)<sup>1</sup>

I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Chatel Rudolf dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** A familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia lehetősége gyakran felmerül, de csak ritkán kerül bizonyításra a hypercalcaemiás betegek kivizsgálása során. A betegséget életre szóló hypercalcaemia és hypocalciuria jellemzi. **Esetismertetés:** A közleményben egy 25 éves nőbeteg esete kerül ismertetésre, akinél a rutin laboratóriumi vizsgálat során enyhe hypercalcaemia került felismerésre. A kivizsgálás során a hypercalcaemia mellett relatív hypocalciuria és nem szupprimált szérum parathormon-szint igazolódott. A hypocalciuriás hypercalcaemia diagnózisát a kalcium clearance/kreatinin clearance hányados alacsony értéke is megerősítette. Perifériás fehérvérsejtek közül nyert DNS-mintákból a kalciumérzékelő receptor gén 2-7. exonjának polimeráz láncreakcióval történő megsokszorozása után a DNS szekvenanciaanalízisére került sor. A proband és édesapja a 2. exon 55. kodonján azonos mutációt (CCG → CTG) hordoz, ami prolinról leucinra történő aminosavcserét eredményez. **Megbeszélés:** A bemutatott eset a familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia első publikált magyarországi előfordulása.

**Kulcsszavak:** familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia, diagnosztika, genetikai analízis, kalciumérzékelő receptor (CaSR) gén

**Familial hypocalciuric hypercalcaemia. Introduction:** Familial hypocalciuric hypercalcaemia is often considered but rarely proved during evaluation for hypercalcaemia. The disorder is characterized by lifelong persisting hypercalcaemia and hypocalciuria. **Case report:** In this study, the authors analyzed a 25-yr-old Hungarian woman with mild hypercalcaemia detected by routine laboratory testing. Evaluation revealed hypercalcaemia, relative hypocalciuria and non-suppressed serum intact parathormone level. The diagnosis of hypocalciuric hypercalcaemia was confirmed by the low ratio of calcium clearance/creatinine clearance. Genetic studies for calcium-sensing receptor gene mutations were performed in blood DNA samples. After polymerase chain reaction amplification, DNA sequencing of exons 2-7 were performed. The proband and her father had the same mutation (CCG → CTG) at codon 55 of exon 2, leading to a conversion of the proline to a leucine. **Discussion:** This case report presents the first case of familial hypocalciuric hypercalcaemia, published in a Hungarian patient.

**Key words:** familial hypocalciuric hypercalcaemia, diagnosis, genetic analysis, calcium-sensing receptor (CaSR) gene

Foley és mtsai 1972-ben familiáris benignus hypercalcaemia néven írtak le egy öröklődő hypercalcaemiás állapotot, melyre szokatlan tünetmentesség jellemző (4). Később Marx és mtsai ugyanezt a kórképet familiáris hypocalciuriás hypercalcaemiának (FHH) nevezték el, ugyanis a hypercalcaemia mértékéhez képest a vizeletben a kalciumürítés alacsony volt (8). A kórkép első leírása óta az FHH-ről alkotott ismereteink jelentősen bővültek, és a betegség molekuláris biológiai és genetikai háttere is ismertté vált (1).

A kalciumérzékelő receptor (CaSR, kalciumszensor receptor) gén által kódolt fehérje, a kalciumszensor a kalcium-anyagcserében és a kalciumhomeosztázis szabályozásában döntő szereppel bíró sejtek (mellékpajzsmirigy fősejtek, vesetubulusok, pajzsmirigy C-sejtek, csont stb.) felszínén helyezkedik el, és az extracelluláris kalciumkoncentrációt érzékeli. A CaSR fehérje a G-fehérjékhez kapcsolt plazmamembrán receptorok családjába tartozik, nagy extracelluláris doménnel és hét transzmembrán hélixszel rendelkezik. A CaSR a vesetubulusok minden szegmentumában expresszálódik. A corticális vastag felszálló szakasz hámsejtjeinek basolaterális felszínén a CaSR a szisztémás (azaz: vér) kalciumkoncentrációt érzékeli. Az extracelluláris kalciumkoncentráció csökkenésére a tubulushámsejtek fo-

kozzák a kalcium tubularis reabszorpcióját. A CaSR és az ugyanebben a szegmensben expresszálódó PTH-receptor egymás hatását antagonizálják (2).

A CaSR-t kódoló gén a 3. kromoszóma hosszú karján, a 3q13.3-q21 régióban helyezkedik el. A gén egyes mutációi fokozzák, mások csökkentik a CaSR funkcióját. Az inaktíváló, funkcióvesztést okozó mutációk heterozigóta formája az FHH, míg homozigóta formája pedig a súlyos neonatalis primer hyperparathyreosis kialakulását eredményezi (10, 11, 13). A funkciónyeréssel járó aktiváló mutációk az autoszomális domináns hypocalcaemia elnevezésű állapothoz vezetnek (12, 14). Az FHH-hoz hasonló fenotípust eredményez egy sokkal ritkább, a 19. kromoszómán elhelyezkedő, eddig még nem lokalizált gén mutációja is (5).

Esetünk a magyar orvosi szakirodalomban az első FHH-s beteg.

## Esetismertetés

A jelenleg 27 éves nőbeteg anamnézisében 25 éves korában lezajlott, szövődménymentesen gyógyult vírusencephalitis és 24 éves kora óta angiotenzinkonvertáló enzim



gátló monoterápiával jól kezelhető hypertonia szerepelnek. Szülei egészségesek, hypercalcaemiával kapcsolatba hozható releváns megbetegedés a családban nem fordult elő. A betegnél évek óta ismétlődő vesegörcsök jelentkeztek, de vesekőüritést nem tapasztalt. Konzekvensen kimutatott enyhe/közepes fokú hypercalcaemia, normális tartományban lévő szérumparathormon-szint és a mellékpajzsmirigy szcintigráfiás ( $^{99m}\text{Tc}$  MIBI, 500MBq) vizsgálata során a pajzsmirigy bal lebenyének alsó harmadában kimutatott aktivitásdúsulás miatt, primer hyperparathyreosis gyanújával irányították a beteget a II. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai szakrendelésére.

A beteg laboratóriumi leletei közül a diagnózis szempontjából legfontosabbakat az 1. táblázatban mutatjuk be. Az ismételt elvégzett laboratóriumi vizsgálatok esetében az eredmények átlagán kívül a minimum és maximum értékeit is jeleztük. Kiemeljük a csaknem konzekvens enyhe-közepes hypercalcaemiát, a hypercalcaemia mértékéhez viszonyítva alacsony kalciumürítést, a normális tartományban lévő szérumparathormon-koncentrációt és a diagnózis szempontjából kulcsfontosságú alacsony kalcium clearance/kreatinin clearance hányadost. A szérumszint-TSH és a szabad T4 vizsgálata euthyreosist igazolt. A beteg egyéb laboratóriumi vizsgálati eredményei is normális tartományban voltak.

A nyaki ultrahangvizsgálat a pajzsmirigyben néhány, max. 13 mm-es strumagöböt mutatott ki, a mellékpajzsmirigyek várható lokalizációjában kóros eltérés nem volt látható. Kettősenergiájú röntgen abszorpciometriával történt csontsűrűségmérés (Hologic QDR 4500C) során normális értékeket találtunk (lumbalis 2-4. csigolya t-score +1,25, bal combnyak t-score +0,88), a 2 évvel későbbi kontroll során nem volt kimutatható változás. Az ismertett vizsgálati eredmények familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia alapos gyanúját vetették fel, ezért a beteg szüleinél szűrő jelleggel laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk.

1. táblázat: Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemiás nöbetegek laboratóriumi vizsgálati eredményei

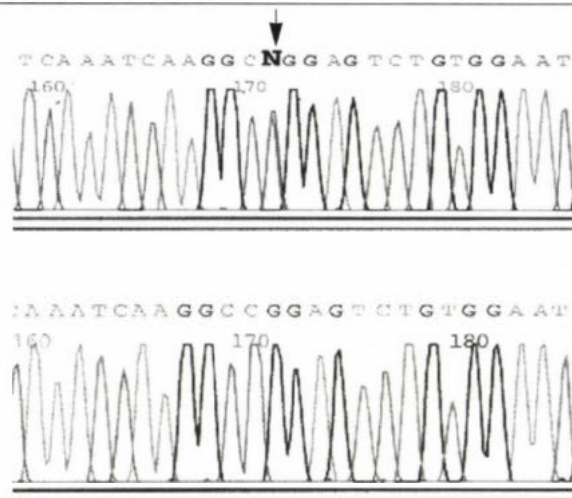
	Átlag	Min.-max.	Referencia tartomány
Szérumkalcium, mmol/l	2,73	2,47-2,92	2,15-2,55
Szérumfoszfát, mmol/l	1,0	0,72-1,52	0,81-1,62
Vizeletkalcium-ürítés, mmol/nap	3,36	2,2-5,1	2,5-6,3
Kalcium clearance/creatinine clearance	0,067	0,004-0,009	0,10-0,93
Szérumparathormon, pg/ml	31	24-37	10-65
Szérummagnézium, mmol/l	1,2		0,8-1,2
Szérum alkalikus foszfatáz, U/l	110	73-143	98-279
Szérum alkálikus foszfatáz, csontspecifikus, U/l	53		0-150
Szérum $\beta$ -CrossLaps, ng/ml	0,1		< 0,28
Szérumosteoalcalcin, ng/ml	17		12-41

Az apa laboratóriumi leletei közül az enyhén emelkedett szérumkalcium-koncentrációt (2,72 mmol/l), a normális vizeletkalcium-ürítést (4,0 mmol/nap), továbbá a normális szérumszint parathormon szintet (52 pg/ml) emeljük ki.

Az anya laboratóriumi leletei normálisak voltak.

## Genetikai vizsgálat

A proband és édesapja perifériás fehérvérsejtjeiből DNS-t izoláltunk. A CaSR gén mind a hat kódoló exonját Chikatsu és mtsai által közölt primerek felhasználásával és az általuk megadott technikai paraméterek mellett amplifikáltuk (3). A PCR-termékeket automata DNS-szekvenátorral analizáltuk (ABI 377, Perkin-Elmer, Foster City, USA). Mind a proband, mindpedig édesapja mintáiban a CaSR gén 2. exon 55-ös kodon CCG  $\rightarrow$  CTG mutációt találtunk heterozigóta formában (1. ábra), amely prolin leucin aminosavcserét eredményez.



1. ábra: A proband (felső panel) és egy egészséges kontroll (alsó panel) CaSR gén 2. exon DNS szekvenanciaanalízis eredménye. Az 55. kodon heterozigóta mutációja ( $\downarrow$ ) aminosavcserére vezet (CCG  $\rightarrow$  CTG, prolin  $\rightarrow$  leucin) és trunkált génterméket eredményez

## Megbeszélés

Az FHH egy ritka állapot, egyes becslések szerint a primer hyperparathyreosishoz képest százszor ritkábban fordul elő. Prevalenciája pontosan nem ismert, Skóciában 1:78 000-re becsülték (7). Az FHH autoszomális dominánsan öröklődik, penetranciája megközelíti a 100%-ot. Az FHH-t jellemző laboratóriumi eltérések a mutációt hordozó egyén megszületésétől fennállanak. Az érintettek nagyobb részében a hypercalcaemia enyhe-közepes mértékű (2,6-2,9 mmol/l). Az FHH-s egyének a magas szérumkalciumszint ellenére meglepően tünetmentesek, a hypercalcaemia egyéb formáiban nagy gyakorisággal kimutatható gastrointestinalis (hányinger, anorexia, obstipatio) és renalis (vesekövesség, vizeletkoncentráció képesség beszűkülése) tünetei hiányzanak. Az első leírások szerint FHH-ban gyakoribb a pancreatitis, az epekövettség és a chondrocalcinosis, azonban az újabb, nagyobb betegszámot feldolgozó tanulmányok az említett szövödmények nagyobb gyakoriságát nem igazolták.



Az FHH diagnózisának kulcselemei a rendszerint tünetmentes egyénben kimutatott hypercalcaemia és a hypercalcaemia mértékéhez viszonyítottan alacsony vizeletkalciumürítés. A szérumban parathormon-koncentrációja rendszerint normális, esetenként azonban mérsékelten emelkedett. Az FHH esetek túlnyomó többségében a kalcium clearance/kreatinin clearance hányados kórjelzően alacsony, 0,01 alatti. FHH-ban a szérummagnézium-szint rendszerint a normális felső határán, vagy felette van.

Az FHH differenciáldiagnosztikájában a legnagyobb jelentőségű a primer hyperparathyreosistól történő elkülönítés. A differenciáldiagnosztika különösen nehéz lehet azokban az FHH-s esetekben, amikor a parathormon mérsékelten emelkedett, továbbá a primer hyperparathyreosis azokban a ritka eseteiben, amikor a szérumban parathormonszintje normális vagy csak minimálisan emelkedett. A két kórkép elkülönítése jelentős terápiás konzekvenciával jár, hiszen a primer hyperparathyreosis – megfelelő indikációk esetén – műtéttel gyógyítható. FHH egyénekben a hypercalcaemia rendszerint még totális parathyroidectomiát követően is megmarad, a műtéti megoldás csak kivételes esetben indokolt. Marx és mtsai a primer hyperparathyreosis diagnózisával, de eredménytelenül operált betegek 10%-ában igazoltak FHH-t (9).

Bemutatott esetünkben az első feltételezett diagnózis primer hyperparathyreosis volt; amit a mellékpajzsmirigy szcintigráfias vizsgálata is erősíteni látszott. A végső diagnózis felállítását a 24 órás vizeletkalciumürítés ismételt vizsgálata és a kalcium clearance/kreatinin clearance hányados vizsgálata alapozta meg. Esetünkben az FHH diagnózisát nagymértékben segítette, hogy betegünk édesapjában is FHH-ra jellemző laboratóriumi eltéréseket találtunk.

Egyes esetekben differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat egyéb, familiáris hypercalcaemiát okozó kórképektől történő elkülönítés (multiplex endokrin neoplasia 1. és 2. típusa, familiaris izolált primer hyperparathyreosis). Ezekben az esetekben jelentős diagnosztikai segítséget nyújthat a CaSR gén mutációanalízise. Az esetünkben kimutatott mutációt korábban az USA-ban és Nagy-Britanniában észlelték FHH betegekben (6, 11).

FHH igazolása esetén semmilyen kezelésre nincs szükség. Fontos, hogy felhívjuk az érintett és a genetikai eltérést hordozó további családtagok figyelmét arra, hogy a mellékpajzsmirigy-műtét nem indokolt. Ismert az is, hogy FHH-s anya nem FHH-s magzata a megszületést követően hypocalcaemiás lehet, ami az anyai hypercalcaemiának a magzati mellékpajzsmirigy működését gátló hatásának eredménye (5).

**IRODALOM:** 1. Brown, E. M.: Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am. J. Med.*, 1999, 106, 238-253. – 2. Brown, E. M.: Familial hypocalcaemic hypercalcaemia. In *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. (Szerk.: Wass, J. A. H., Shalet, S. M.) Oxford University Press, 2002, 633-643. old. – 3. Chikatsu, N., Fukumoto S., Suzawa, M. és mtsai: An adult patient with severe hypercalcaemia and hypocalcaemia due to a novel homozygous inactivating mutation of calcium-sensing receptor. *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, 537-543. – 4. Foley, T. P., Harrison, H. C., Arnaud, C. D. és mtsai: Familial benign hypercalcaemia. *J. Pediatr.*, 1972, 81, 1060-1067. – 5. Fuleihan, G. E., Brown, E. M.: Familial benign hypocalcaemic hypercalcaemia and neonatal hyperparathyroidism. *Clin. Rev. in Bone and Min. Metab.*, 2002, 1, 77-84. – 6. Health, H. 3<sup>rd</sup>, Odelberg, S., Jackson, C. E. és mtsai: Clustered inactivating mutations and benign polymorphisms of the calcium receptor gene in familial benign hypocalcaemic hypercalcaemia suggest receptor functional domains. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 1312-1317. – 7. Hinnie, J., Bell, E., McKillop, E. és mtsai: The prevalence of familial hypocalcaemic hypercalcaemia. *Calcified Tissue Int.*, 2001, 68, 216-218. – 8. Marx, S. J., Spiegel, A. M., Brown, E. M. és mtsai: Family studies in patients with primary para-thyroid hyperplasia. *Am. J. Med.*, 1977, 62, 698-706. – 9. Marx, S. J., Stock, J. L., Attie, M. F. és mtsai: Familial hypocalcaemic hypercalcaemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann. Intern. Med.*, 1980, 92, 351-356. – 10. Marx, S. J., Attie, M. F., Spiegel, A. M. és mtsai: An association between neonatal severe primary hyperparathyroidism and familial hypocalcaemic hypercalcaemia in three kindreds. *N. Eng. J. Med.*, 1982, 306, 257-264. – 11. Pearce, S. H. S., Trump, D., Wooding, C. és mtsai: Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcaemia and neonatal hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2683-2692. – 12. Pearce, S. H. S., Brown, E. M.: Disorders of calcium ion sensing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 2030-2035. – 13. Pollak, M. R., Brown, E. M., Chou, Y.-H. W. és mtsai: Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalcaemic hypercalcaemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*, 1993, 75, 1297-1303. – 14. Pollak, M. R., Brown, E. M., Estep, H. L. és mtsai: Autosomal dominant hypercalcaemia caused by a Ca(2+)-sensing receptor gene mutation. *Nature Genet.*, 1994, 8, 303-307.

(Tóth Miklós dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint  
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,  
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig  
térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.



# detralex<sup>®</sup>

mikronizált, tisztított flavonoid frakció

## MIKRONIZÁLT FORMA

Már 60 tablettás változatban is!

Az egyetlen mikronizált venotonikum

- gyors felszívódás
- nagyobb klinikai hatékonyság

Komplex védelem  
az első tünetektől  
a súlyos szövődményekig.



**ÚJ!**

Aranyérbetegségben  
2-6 tablettá naponta

Krónikus vénás elégtelenségben  
2 tablettá naponta

Részletesebb információ:



Servier Hungária Kft.

1062 Budapest, Váci út 1-3. • Telefon: 238-7799 Fax: 238-7966 • E-mail: [servierh@elender.hu](mailto:servierh@elender.hu)



## Az aranyérbetegség kezelése

Nagy Attila dr.

Csolnoky Kórház, Sebészeti Osztály, Veszprém (osztályvezető: Nagy Attila dr.)

Az aranyeres párnák normális körülmények között is létező anatómiai képletek. Megkülönböztetünk belső és külső aranyeres csomókat. A *belső aranyeres csomókat* az arteria mesenterica inferior végágának 3 felé oszlásából eredő kis artériák táplálják érgomolyagot alkotva, belőlük a vért egy véna szállítja el a portalis vénarendszer irányába.

A belső csomók a végbélnyálkahártya alatt, a linea dentata vonala felett helyezkednek el. A végbélnyílás felől nézve 3,7 és 11 óra irányában fekszenek és fontos elemei a végbélzárás finom szabályozásának.

A *külső aranyerek* az anoderma alatt találhatóak esetleges elrendeződésben. A vena cava inferior felé elvezető vénák összeköttetésben vannak a belső aranyeres csomók vénás rendszerével. Jelentőségük portalis hipertenzióban van, amikor kitágulnak, megrepedésük differenciáldiagnosztikai problémát okozhat a végbélvérzés valós okának felderítése során.

Az *aranyérbetegség* a submucosa alatt elhelyezkedő vénás érgomolyagok kiürülési zavar okozta megnagyobbodása és/vagy a kötőszövetes rögzítő elemek meglazulása, a végbélnyíláson keresztüli egyre súlyosabb fokú előesése.

### Etiopatogenezis

A betegség kialakulásának mai ismereteink szerinti alapvető tényezője a vénás elfolyás akadályoztatása, a kötőszövetes rögzítő elemek meglazulása és az ér-fal kötőszöveti rétegének gyengesége. E két utóbbit egyesek genetikusan meghatározott tulajdonságnak tartják a visszérbetegség gyakori együttes előfordulása alapján.

A vénás elfolyás akadálya lehet a vénás nyomás emelkedése obstipáció, terhesség, szülés vagy elhízás miatt. Ezekben az esetekben a hasúri nyomás fokozódik. A vénás nyomás megemelkedik májbetegség vascularis dekompenzációjában is, amihez véralvadási zavar is társul. A vénás elfolyást akadályozhatják a bél falát infiltráló folyamatok. Először az alacsonyabb belső nyomással bíró vénákat nyomja össze a tumor, miközben az artériás ellátás még zavartalan. Az aranyeres érgomolyag mintegy „felfúvódik” az erek fala megreped és kialakul a betegség jellegzetes vezértünete, a vérzés. A végbélfalat leggyakrabban rectumcarcinoma, ritásként lymphoma

infiltrálja. Bár differenciáldiagnosztikával az összefoglaló nem foglalkozik, a kérdés fontosságára tekintettel mégis ki kell emelni, hogy végbélvérzés esetén még az aranyérbetegség egyértelműnek tűnő esetében is ki kell zárni tumor jelenlétét, nemcsak az idős betegeknek, mert a tumorok megjelenése egyre gyakoribb fiatalokon is, különösen, ha genetikailag determinált a betegségük. Nem abszolút bizonyíték az anamnézisben szereplő előző aranyérbetegség arra, hogy a beteg jelentkezők esetében észlelt panaszoknak ugyanez lenne az etiológiája.

A rögzítő elemek fokozatos kinyúlását, ellazulását a pangó vér súlya és a csomó székelés, főleg kemény széklet ürítése közben ismételt vongálódás hozza létre. Ehhez társulhat a kötőszövetek örökletes gyengesége is.

### Terápia

Az aranyérbetegség fokozatosan alakul ki. Négy stádiumát szokás megkülönböztetni. Ezek terápiája jelentősen különbözik egymástól. Így a különböző stádiumok jellemző tüneteit feltétlenül ismerni kell a kezelés módjának eldöntése érdekében.

Az *első stádiumra* a fájdalom nélküli, időnkénti kis mennyiségű váladék, piros, néha alvadékos vér ürülése a jellemző, főleg defekáció után. A beteg ebben a stádiumban csak megelőző tanácsokra szorul. Fel kell hívni figyelmét az esetleges obstipáció kerülésére, enyhe laxatívumok, rostos étkezés rendelhető, ha széklatszorulásos hajlam felderíthető. A székelési higiéné fokozott betartása (ülőfürdők fertőtlenítőszerrel, kamillafőzettel) és a rendszeres, nyugodt körülmények közötti székürítés tanácsolható. Kerülendő a fűszeres, csípős, nehéz, bélgázokat fokozottan produkáló ételek, a tömény szeszes italok fogyasztása. A széklet felszíne sikamlóssá tehető 1 evőkanál paraffinolaj fogyasztásával, így csökken a nyálkahártya, illetve a vékonyfalú vénák sérülésének veszélye. Kúpok, kenőcsök alkalmazása ritkán válik szükségessé. Ezek fájdalomcsillapítót, érzéstelenítőszereket, gyulladáscsökkentőt, adstringens és vérzést gátló szereket tartalmaznak leggyakrabban, az egyes készítmények kisserelési formája különbözik csak, hatásuk gyakorlatilag azonos (Ung. et Supp. haemorrhoidale FoNo, Ung. Reparion, Ung. Aurobin, Ung. Hemorid, Tabl. Detralex).



A második stádiumban a vérzéses tünetek mellett enyhe préseléskor az aranyeres csomók megjelennek a végbélnyílásban, de a préselés megszüntetése után visszahúzódnak. A második stádium a konzervatív kezelés klasszikus területe, de az eredmények – tüneti kezelésről lévén szó – sajnos csak időlegesek. Diétahiba után, székszoruláskor, hideg felületen ülést követően, hosszas kényszerű ülőhelyzetben töltött idő következtében (távolsági autózás, repülő) a tünetek visszatérhetnek. A konzervatív kezelés elemei meg-egyeznek a első stádiumnál leírtakkal, kenőcs és kúp alkalmazása ebben a stádiumban már indokolt. Egyre többen fordulnak már a második stádiumban az ún. szemikonzervatív kezelési módszerekhez. Ezek közül legegyszerűbb a *szklerotizáló* injekciós kezelés. Növényi olajban oldva 2 ml 5 %-os fenol a vénás plexus mellé adva lassú gyulladást okoz, majd az erek thrombosisát és a hegesezés miatt környezetükhöz rögzülését hozza létre. A *gumiligációs* kezelés során speciális eszközzel gumigyűrűt helyezünk a nodust ellátó artériára és vénára. Ez megszünteti az aranyeres csomó vérellátását és nekrozison keresztül a későbbi hegesezés aljzatához rögzíti a kezelt területet. A módszer hátránya, hogy túl mélyre, a már érzőidegvégződéseket is tartalmazó anodermát is magában foglalóan felhelyezve erős fájdalmat okoz. Az oedema és az ischaemiás nekrosis pedig akár életet veszélyeztető anaerob fertőzésbe is átmehet. Emiatt anaerob kórokozók ellen is hatékony antibiotikum-profilaxis alkalmazása célszerű. Egy ülésben legfeljebb 2 irányban tanácsos elvégezni a gyűrűk felhelyezését. Gondosan végezve a beavatkozást, az eljárás hosszú távú eredményei jók. I. stádiumban nem tanácsos (hegesezés és szűkület veszély miatt) alkalmazni, a IV. stádiumban már eredménytelen a gyűrűzéses módszer.

Anaerob fertőzés gyanúja esetén a gyűrű eltávolítása, sebészi feltárás és erélyes, kombinált antibiotikumkezelés szükséges. A beteg kórházi szakellátását igényel.

A gyűrűzéssel kombinálva vagy anélkül használják az elektrokoagulációt, a lézer-, a kryo- és az infravörös sugaras hőkezelést is. E kezelések mindegyike nekrotizáló folyamatot indít el. Dozirozásuk nehéz, váratlanul súlyos kiterjedésű elhalásokhoz, felülfertőződéshez, később anusdeformitásokhoz vezethetnek. Használatuk csak korlátozottan és jól képzett szakembereknek ajánlható.

A III. stádiumra a már leírt tünetek mellett jellemző, hogy az előreső aranyerek csak külső segítséggel helyezhetők vissza, de nem esnek azonnal elő. A IV. stádiumban a visszahelyezés után azonnal ismét előreesnek a csomók vagy nem is helyezhetők vissza. Ezt az állapotot más néven prolapsus aninak nevezzük. Ha a prolapsus hosszú ideig fennáll a végbélzáróizomzat károsodhat, végső esetben teljes anális inkontinencia alakulhat ki.

Ebben a két stádiumban áll fenn a klasszikus sebészi aranyérműtét (*haemorrhoidectomia*) javallata. A műtét lényege az oda- és elvezető ér lekötése és a kitágult érgomolyag eltávolítása a fedő nyálkahártya egy részével együtt. A sebet nyitva és zárva lehet kezelni.

Az utóbbi időben két új operatív eljárás nyer egyre nagyobb teret. Az egyik a klasszikus műtét alapel-

veire épül. A DGHAL (Dopper Guided Haemorrhoidal Artery Ligatio) során speciális végbélbe vezethető tubusba épített ultrahangos érzékelő meghatározza az ellátó artéria helyét és ezt aláölti a sebész, nyálkahártya-kimetszés nem történik. Még nem áll rendelkezésre elegendő nagyságú beteganyaggon szerzett tapasztalat, az eredmények azonban biztatóak.

A másik a kötőszöveti elemek megnyúlását tartva elsődleges kóroknak, a nyálkahártyából – erre készített vágó-varró géppel – 2–3 cm széles gyűrű kimetszésével húzza vissza az aranyereket eredeti helyükre (*Longo-műtét*). A módszer főleg előeső IV. stádiumú esetekben látványosan eredményes. Vita folyik arról hogy, szükséges-e a műtétet úgy végezni, hogy az aranyerek vérellátását is megszüntetjük. Ha így tesszük, a módszer előnyét veszítjük el. Ugyanis ez az egyetlen eljárás, amely az aranyeres párnát nem írta ki és így nem tesz kárt a kontinencia finom szabályozásában.

Minden szemikonzervatív, illetve műteti eljárás csak a végbél bizonyos fokú tágításával végezhető el, ami kisebb-nagyobb – az esetek döntő többségében átmeneti – károsodást okoz a végbélzáróizom működésében.

A közvetlen műtét utáni időszakban paraffinolaj szedése, a széklet puhán tartása és fertőtlenítő ülőfürdők (Betadine-oldat hígítva) szükségesek. Obstipáló szert ne kapjon a beteg, mert időközben keménnyé vált székletének ürítését hiába halasztjuk, az robbanásszerűen a szokásosnál többszörös fájdalommal fog végül kiürülni, súlyosan roncfolva a frissen operált területet.

### Szövődményes aranyérbetegség

Az aranyér hirtelen begyulladását, a fájdalom miatti végbélzáróizom-spasmus okozta kizáródását *aranyeres krízisnek* nevezzük. Ennek az igen gyötrelmes fájdalom kiváltó állapotnak a gyors műtét a megoldása, mai felfogások szerint akut esetként kezelve az appendicitishez és a cholecystitishez hasonlóan. A nodus visszahelyezésének erőltetése egyrészt lehetetlen és értelmetlen, másrészt súlyos melléksérülésekhez vezet, így kerülendő.

A *külső aranyeres csomók* leggyakrabban hirtelen végbéltúlfeszülés, robbanásszerű hasmenés, illetve erőlködés okozta „elpattanása”, bevérzése és *thrombosisa* kellemetlen, de legtöbbször operatív beavatkozás nélkül kezelhető. Fertőtlenítő, gyulladáscsökkentő ülőfürdők és a széklet rendszerben tartása ajánlható. Csak a nagy, a megfigyelés alatt terjedő csomó felmetszése és a thrombus kitakarítása indokolt. A konzervatív és operatív módszerrel gyakorlatilag ugyanannyi idő alatt, azonos eredmény érhető el.

Az aranyérbetegség népbetegség. Sokan a könnyen megoldható kórképek közé sorolják és kellő felkészültség nélkül, a kísérletezés területének tekintve közelítik meg gyógyítását. A helytelen kezelés végbélszűkülethez, súlyos deformitásokhoz és teljes anális inkontinenciához is vezethet. Egy felelőtlen beavatkozás következtében végső esetben a bél hasfal elé helyezésére is kényszerülhetünk.

(Nagy Attila dr., Veszprém, Kórház u. 1. 8200)



# A krónikus pancreatitis kezelése

Pap Ákos dr.

MÁV Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető: Pap Ákos dr.)

Az idült hasnyálmirigy-gyulladás a parenchyma irreverzibilis pusztulásával, kötőszövet-képződéssel és több-kevesebb gyulladással, esetleg regenerációs jelenségekkel kísért gyulladása, melyet többnyire fájdalom és a hasnyálmirigy-működés progresszív vagy állandó károsodása kísér. A patomechanizmus alapján két formát különítünk el: az *obstruktív krónikus pancreatitist*, ahol a folyamatot a fővezeték elzáródása, illetve szűkülete tartja fenn, és a *meszesedő krónikus hasnyálmirigy-gyulladást*, melynél az alkohol által okozott anyagcsere-zavar, illetve a meszesedő fehérjedugók okozzák a betegséget. A két forma azonban együtt is előfordulhat.

## Etiológia

A fejlett nyugati társadalmakban az alkohol okozza a krónikus pancreatitisek 70%-át, 20–25%-ban idiopathiás a betegség. Egyéb ritkább okok mellett, melyek az akut pancreatitisben is szerepelnek viszonylag gyakoribb a hyperparathyreosis, a hyperlipidaemia, a trauma, a vesezületett és a metabolikus pancreatitis. Több éven át fennálló epekövesség ismétlődő cholangitis, köürítés, papillitis és stenosis miatt obstruktív krónikus pancreatitishez vezethet.

**Alkohol.** Férfiaknál napi 80 g, nőknél 40–50 g feletti mennyiség 10–15 éven át történő fogyasztása okoz idült hasnyálmirigy-gyulladást. Az obstruktio a krónikus kalcifikáló pancreatitis kifejlődését elősegíti, a progressziót fokozza. Valószínűleg egyéb, pancreatitist okozó tényezők társulása, anatómiai rendellenességek és diétás tényezők járulnak hozzá, hogy az alkoholisták közel felében pancreatitis jöhet létre. A diéta magas fehérje- és zsírtartalma növeli a pancreas enzimszekrécióját, ami alkoholistákban elősegíti a proteindugók képződését. Alacsony zsírtartalmú étkezés azonban ugyan-csak rizikótényező. A fehérjehiányos állapot pedig valószínűleg szerepet játszik a trópusi pancreatitis kifejlődésében. Az alkoholisták általában dohányoznak is, ami az alkohol által okozott rizikót közel tízszeresre növeli. A fejlődő államokban, különösen a trópusokon, a krónikus kalcifikáló pancreatitis gyermekkorban kezdődik, korán meszesedéssel és diabetessal jár. Az alkohol ezekben az esetekben kizárható.

**Vesezületett pancreatitis.** Az örökletes krónikus pancreatitis ritka, autoszomális domináns módon öröklődő, 80%-os penetrációt mutató kórkép, amely két típusú mutáció eredménye lehet. Az első típust a kationos tripszin gén (R117H) mutációja okozza. A mutáns tripszin ellenáll a fiziológiás inaktiválásnak és az acinussejt proenzimjeit aktíválva autodigestiót eredményez. Egy újabb felfedezett mutáció (SPINK1) a szekretoros tripszin-inhibitor mennyiségét csökkenti. Ezek az örökletes pancreatitisek fiatalokban manifesztálódnak (átlag 14 évesen) és az ismétlődő pancreatitisek 70 éves korig mintegy 40%-ban pancreasrákot is okoznak. Cysticus fibrosisban, amely a leggyakoribb

autoszomális recesszív öröklődésű betegség, s amelyet a klorid-bikarbonát szekréció zavara jellemez a pancreas ductularis sejtjeiben és más szervek epithelialis sejtjeiben, a mutációk kombinációjától függően különböző súlyosságú pancreaskárosodás jön létre. A legenyhébb forma a CFTR gén heterozigóta mutációjával gyakran társuló idiopathiás krónikus pancreatitis, míg a komplett mucoviscidosis a tüdőszövődmények miatt már 31 év körül halált okoz.

## Patofiziológia

A krónikus kalcifikáló pancreatitis kifejlődésének patomechanizmusa tisztázatlan. A marseille-i koncepció szerint az alkohol megváltoztatja az acinaris és ductularis működést.

1. Relatív hiperszekréciót eredményez az acinus-sejtek hormonális és idegi hiperstimulációján keresztül. A patomechanizmus a peptiderg idegi szabályozás alkohol iránti érzékenységevel függ össze. Az elsősorban gátló hatású peptiderg transzmisszió csökkenése a kolíng tónus emelkedésén keresztül az acinussejtek hipertrofiáját eredményezi.

2. Az alkohol károsítja a ductulusok barrier funkcióját és elősegíti az enzimek diffúzióját valamint korai aktivációját az interstitiumban. Ezt a kalcium diffúziójának fokozódása kíséri. Az acinaris hiperfunkció és a károsodott ductularis rendszer együttesen proteindugók és kövek képződéséhez vezet, ami a következményes nyomásemelkedés miatt károsítja a hozzá tartozó acinusokat, foltos gyulladást és fibrosist eredményezve.

3. Kóros fehérjék szekréciója hozzájárulhat a proteindugók képződéséhez. Egy kóros pancreas kóproteín (PSP) képződése tételezhető fel, amely nem oldódik a pancreasnedvben és a kövek fehérjemátrixát képezi, amelyre a  $\text{CaCO}_3$  kicsapódhat.

A portugál iskola szerint az alkoholizmus progresszív lipidfelhalmozódáshoz vezet az acinussejtekben az alkohol direkt toxikus és metabolikus hatásaként. A parenchymaatrophia és a fibrosis nem az obstruktio, hanem az acinuskárosodás következménye.

Egy újabb hipotézis a szabad gyökök és az oxidatív stressz jelentőségét emeli ki, amely az acinussejtekben a lysosomal és a zymogen enzimek lokalizációját, autoaktivációját és további membránkárosodás révén újabb toxikus zsírsavak és szabad gyökök képződését eredményezi. Az utóbbi két hipotézis feltételezi, hogy az acinussejt károsodása, majd elhalása az elsődleges jelenség krónikus pancreatitisben is. Ezt a necrosis-fibrosis szekvenciát az utóbbi években a patológusok is megerősítették. Valószínűnek látszik, hogy akut és krónikus pancreatitisben csak mennyiségi különbségek vannak, az ismételt fokális necrosis és gyulladás egyre kiterjedtebb fibrosishoz vezet.



## Terápia

Szövődménymentes krónikus pancreatitisben a kezelés a fájdalom megszüntetését, a recidívák, a progresszió megállítását és a regenerálódás elősegítését, valamint a pancreaselégtelenség pótlását célozza meg.

### Fájdalomcsillapítás

#### *Abstinencia*

Az alkoholfogyasztás teljes felfüggesztése után csökken a fájdalmas relapsusok gyakorisága és súlyossága, az esetek majdnem 75%-ában fájdalommentesség jöhet létre. Teljes abstinencia betartása esetén a krónikus pancreatitis progressziója lelassul, diabetes és meszesedés nem jelentkezik, sőt az esetleges obstrukciók sebészi vagy endoscopos megoldása után a pancreasfunkció javulhat is. Az alkohol fájdalomkeltő hatása 8–10 év után csökkenni kezd, a pancreatitis „kihűl”, mert a pancreas szekréciós kapacitása csökken. A diabetes és a neuropathia progressziója azonban tovább tart, a májcirrhosis is egyre valószínűbbé válik és a szövődmények öt évenként 30%-os halálozást eredményeznek. Az egyetlen járható út tehát az örökké tartó abstinencia.

#### *Analgetikumok, spasmolyticumok*

A gyulladással recidívák által okozott fájdalom csökkentésére és az önmérsztődés által beindított necrosis és gyulladás mérsékelésére nem-szteroid gyulladásgátlókat célszerű adni, lehetőleg parenteralis formában vagy kúpban, hogy a gyomor- és duodenum-nyálkahártya károsodását elkerüljük. Emellett nitríteteket, spasmolyticumokat, antikolinerg szereket, antacidákat valamint  $H_2$  és protonpumpablokkolókat adhatunk, hogy a pancreas szekrécióját csökkentjük és a kifolyást javítsuk. A papilla tágításának a jelentősége még nagyobb, mikor az intraductalis nyomásemelkedés postprandialis fokozódik és a fájdalom az étkezést követően 10–15 perc múlva jelentkezik. Kodein és morfin származékok a papilla görcsét okozva a postprandialis nyomásemelkedést erősítik. Nitrítet, kalcium-antagonisták, foszfodiészteráz-gátlók ezt a hatást csökkentik, adagolásuk preventív módon is szóba jön. Tüneti fájdalomcsillapításra lázcsillapító analgetikumokat: acetaminophent, noraminophenazont adjunk, kivételesen engedhető meg a pethidin, mely a papilla görcsét nem váltja ki, a hozzá szokásra azonban számítani kell.

#### *Endoscopos intervenciók*

Az operatív endoscopia jelentősége, hogy minimális invazivitással nemcsak diagnosztikus, hanem terápiás próbálkozást is nyújt, melynek sikere vagy sikertelensége a további teendőket megszabhatja.

*Kettős endoscopos papillotomia.* Az epeúti nyomásemelkedés, különösen társuló cholangitis esetén, jelentősen hozzájárulhat a fájdalomhoz krónikus pancreatitisben. A hagyományos papillotomia epeúti drenázssal és nasobiliaris öblítő katéterrel műtét nélkül csökkenti a biliaris nyomást és a suppuráló cholangitis kezelésének leghatékonyabb eljárása. Az epeúti eredetű fájdalom szinte azonnal megszűnik. Hasonló a helyzet a papillitis, microlithiasis, juxtapapillaris diverticulum és papillatumorok által okozott kifolyási zavarokban, ahol az obstructív pancreatitist a közös sphincter betegségre tartja fenn. A primer Odditis általában a sphincter pancreaticus proprius-t érinti és így pancreas típusú fájdalmat és krónikus obstructív pancreatitist tart fenn, néha a choledochus kifolyási zavara nélkül. A funkcionális II-III. tí-

pusban a gyógyszeres kezelés, a vezetéktagulattal járó esetekben kettős papillotomia véglegesen megoldja a betegséget. A beavatkozás a műtéttel egyenrangú.

*Endoscopos pancreasvezeték-tágítás, drenázs, lavage.* A fővezeték striktúrái és kövei krónikus kalcifikáló pancreatitisben is obstructív jellegű komponenst jelentenek, melyek megoldása javítja a pancreasnedv kifolyását, csökkenti az intraductalis nyomást és a fájdalmat valamint javíthatja a pancreas funkcióját is. Az intraductalis szűkületet ballonos vagy kónuszos tágítóval vezető mentén feltágítjuk, majd 2–3 hónapra drént helyezünk a pancreasvezetékbe. Fájdalomcsökkentést 55–100%-ban lehet elérni, de a drént időben el kell távolítani, mert 2–3 hónap alatt eldugul. Ráadásul a hosszabban bent hagyott csövek a vezetékeltérések súlyosbodásához vezetnek. A drén kivétele után a szűkület kiújulhat, ha a gyulladás még nem hűlt ki, vagy ha a beteg továbbra is alkoholist. Ilyenkor a beavatkozás megismétlése vagy sebészi dekompreszió jön szóba. A köveket kettős papillotomia után Dormia-kosárral távolíthatjuk el, esetenként extrakorporális lökéshullám kezelés után. Nasopancreaticus drenázs után fiziológiás citrátoldattal is fel lehet oldani a pancreasköveket néhány nap alatt papillotomia nélkül is.

*Endoscopos pseudocysta-szájzátolás.* A feszülő pseudocysta gyakran hozzájárul a pancreas eredetű fájdalomhoz krónikus pancreatitisben, bár esetenként fájdalommentes is lehet. Az endoscopos cystogastrotomia és a cystoduodenostomia sebészi eljárással azonos értékű beavatkozás, mely lehetővé teszi, hogy a pseudocysta által okozott fájdalmat végérvényesen megszüntessük.

#### *Ganglion coeliacum bloká*

A fájdalomcsillapításra szolgáló intervenciók eljárások eredménytelensége esetén, a műtéti beavatkozás indikálása előtt, helyes megpróbálkozni a ganglion coeliacum blokádjával, mert műtét nélkül, percután végezhető, 80%-ban több hónapig tartó fájdalomcsökkentést eredményez, ismételtető és alig van mellékhatása. A ganglion coeliacum bloká eredményét nem befolyásolja az alkoholfogyasztás és súlyos pancreaselégtelenségben, különösen diabeteses betegeknél egyre ritkábban kell ismételni a kezelést.

#### *Sebészi kezelés*

A műtét típusát a strukturális és funkcionális eltérés jellege valamint súlyossága szabja meg. Tág vezeték, diffúz meszesedés és súlyos pancreaselégtelenség esetén hosszanti vezetékdekompreszió a legjobb megoldás. Szegmentális parenchyma-károsodás, megtartott funkcióval, vezetéktagulat nélkül részleges reszekciót indikálhat.

### Enzimpótló kezelés

Kellő mennyiségű lipáz lejuttatása a duodenumba, amivel a normál szekréció 10%-át pótolni tudjuk, a steatorrhoea megszűnéséhez vezethet, de még újabb készítményekkel is nagyon nehéz ezt a lipázaktivitást elérni a duodenumban, ugyanakkor, amikor az amiláz és tripszin pótlása sikeres.

#### *A gyomorműködés és a duodenalis pH szerepe*

Amikor az étel már kiürült a gyomorból, a viszonylag magas savszekréciót nem közömbösíti a beteg pancreas csökkent bikarbonát-termelése. Alacsony duodenalis pH mellett csökken az epesavak és lipidek micelláris koncentrációja, habár az epesav-szekréció normális. A duodenalis pH csökkenése tovább inaktíválja az amúgy is kevesebb mennyiségben termelődő pancreaszimeket: pH-5 és pH-4 között először az amiláz, majd a lipáz inaktíválódik, a tripszin sokkal rezisztensebb. A  $H_2$ -blokkolók, protonpumpagátlók vagy antacidák azonban csak csekély hatás-



sal bírnak a steatorrheára. Az enzimpótló kezelés hatékonysága és a duodenalis lipáz aktivitása nem függ attól, hogy anacid vagy hiperacid betegben történik a kezelés.

#### A proteolitikus inaktiválás szerepe

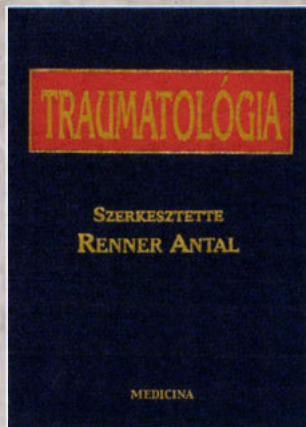
Még pH-8 körül is a pancreatin preparátumok lipázaktivitásának gyors csökkenése jön létre, míg a tripszin és a kimotripszin aktivitásának gátlása szója eredetű tripszin-inhibitorral jelentősen megnövelte a lipáz túlélését a pancreatin homogenizátumban. Fehérjedús ételkeverék pedig csaknem teljesen kivédte a lipázaktivitás csökkenését a legtöbb készítménynél. Javaslataink szerint a lipáz proteolitikus inaktiválódását a fiziológiás lipáz-tripszin arány helyreállításával és a pancreatin fehérjetartalmú ételekkel történő keveredésének elősegítésével kell lassítani.

Alkoholos krónikus pancreatitisben a duodenumnedv proteáz/lipáz aránya magas, mert a pancreas tripszin és kimotripszin termelése viszonylag megtartott. A lipáz proteolitikus inaktiválása ezekben a betegekben különösen jelentős. Ha ráadásul magas proteáz-tartalmú készítményekkel kezeljük őket, a lipázinaktiválás még inkább felgyorsul.

Napjainkban magas proteázaktivitású készítmények adását javasolják a pancreas eredetű fájdalom kezelésére. Ez a kezelés enyhe és közepes pancreaselégtelenséggel járó obstructív krónikus pancreatitisben bizonyult hatásosnak és inkább csak a steatorrheát fokozza súlyos elégtelenségben, csökkentve a lipáz túlélését.

(Pap Ákos dr., Budapest, Podmaniczky u. 111. 1062  
e-mail: papakos@kkk.sote.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Őszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

Prof. Dr. Renner Antal

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

## Csillagórák a tudományban A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagórái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hősein és azok nagy felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



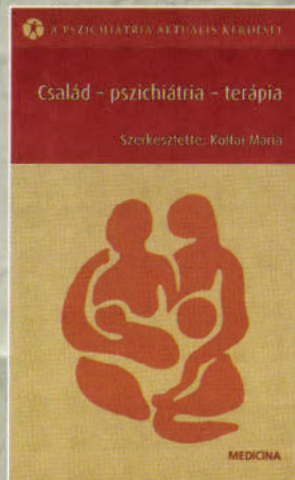


# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

## Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

A kötet tanulmányai a pszichiátriai betegséget a család rendszere szempontjából közelítik meg. A huszadik század ötvenes éveitől tért hódító rendszereszmélet és családterápia a pszichiátriai betegségek gyógyításában. A család történeti – kulturális antropológiai megközelítése a kiindulópont annak megértésében, ahogy a családban a pszichiátriai betegségeket, a pszichotikus családtagokhoz való viszonyt, a betegekkel kapcsolatos előítéleteket, így módon a kórlefolyás alakulását, a reintegráció lehetőségeit is meghatározza a család és az azt körülvevő társadalmi-kulturális környezet. Az „agy évtizedeiben” született biológiai, pszichiátriai, genetikai kutatások eredményei mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a környezeti-kapcsolati aspektusok, a család védő, támogató, érzelmi atmoszférája is jelentős a pszichiátriai zavarok megjelenésében és kimenetelében. A családterápia különböző irányzatai továbbra is fontos lehetőségeket látnak a család strukturális, kapcsolati és emocionális rendszerének terápiás megközelítésében. A pszichózis, különösen a skizofrénia család szintű megközelítését, a „családi tudattalan”, a kölcsönös projekciók, a reálistól való elszakadás megértését és kezelését az analitikus-tárgykapcsolati családterápia teszi lehetővé. A triangulált gyermekek a családterápia „örökzöld” témái. A szülőpár kapcsolati zavarának tünethordozói a viselkedészavart és különböző pszichiátriai tüneteket mutató gyerekek. Korunk pszichiátriájának gender-érzékenysége jegyében nagy hangsúlyt kapnak a nők pszichés betegségei. A hormonális ciklusokkal, a gyermekszüléssel, ill. a női szerepekkel összefüggésben számos speciális pszichiátriai zavar és terápiás szempont kerül a figyelem fókuszába. Számos, a biológiai és pszichológiai szinten túlmutató szempontot vet fel a fragmentált „postmodern családi formációk” továbbra is a személyiség és az identitás alakulásának legfontosabb bázisai. A transzgenerációs megközelítés e felismerést és a családi történetek terápiás hatását alkalmazzá. A téma kulturális horizontját irodalmi példák és filmművészeti alkotások elemzése tágitja.



Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 276 oldal Bolti ár: 1820 Ft



## A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magatartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai alapjait, a kóros lelki működések diagnosztikájának és terápiájának módszereit, lelki megelőzésének és gondozásának a lehetőségeit, a pszichiátriai munka jogi és etikai vonatkozásait és e gyógyító tevékenységnek az orvoslás egyéb területeihez fűződő kapcsolatrendszerét.

Formátum: 128 × 200 mm Terjedelem: 792 oldal Bolti ár: 5400 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



## A gyakorlat kérdései

**A gyakorlat kérdései. A hypertonia kezdő terápiája.** August, Ph. (Well Medical College of Cornell University and Lang Research Center, New York Hospital Medical Center of Queens, New York, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 610-617.

Egy ötven éves amerikai fekete bőrű vérnyomása ismételt mérések során 160/110 Hgmm volt. Testsúlya 9 kg-mal volt több a kívántnál, családi anamnézise pozitív hypertonia irányában, egy doboz cigarettát szív el naponta. Mi a teendő (vizsgálat, kezelés) ennek a betegnek az esetében?

*A hypertonia klinikai problémája.* A hypertonia (> 140/90 Hgmm) az USA-ban négy felnőttről egynél jelen van. Prevalenciája magasabb feketék körében, időseknél, különösen nők esetében. A felnőttek 25%-a hypertoniás az Egyesült Államokban, és kevesebb mint 30%-os a megfelelően kezelt aránya. Az amerikai hypertonia társaság hypertonia kategóriái hasonlóak az egyéb társaságok kategóriáihoz: optimális: < 120/< 80 Hgmm, normális: < 130/< 85, magasnormális 130–139/85–89 Hgmm és a hypertonia betegség három stádiuma: I.: 140–159/90–99 Hgmm, II.: 160/175/ 100–109 Hgmm és III. 180/110 Hgmm.

A hypertonia számos cardiovascularis betegség kockázati tényezője, különösen az izolált systolés hypertonia veszélyes. Fokozatos és folyamatos összefüggés mutatható ki a vérnyomás-emelkedés mértéke és a cardiovascularis betegségek kockázata között, amely a vérnyomás-emelkedés rendezésével csökkenthető. Azonban a tapasztalat az, hogy a betegek csupán 54%-a részesül kezelésben és 28%-uknál érnek el célértéket.

*Stratégiák és bizonyíték. Értékelés.* Fontos a vérnyomásmérés pontossága és folyamatosága. Az ambuláns és otthoni vérnyomásmérés alapján az ún. „fehér köpeny hypertonia” kideríthető, amely 20% gyakoriságú, kisebb kockázatot jelent, de egy részből valódi hypertonia fejlődik ki.

Fontosak a laboratóriumi vizsgálatok és a 12 elvezetéses EKG. Súlyos

vagy rezisztens esetekben, laboratórium eltérések fennállásakor vesebetegség, adrenalis hypertonia (fokozott mineralokortikoid-szekréció vagy phaeochromocytoma) vagy renovascularis hypertonia kizárása szükséges.

*Kezelés.* A kezelés elsődleges célja a cardiovascularis betegségek és a halálozás megelőzése. Az ötvenéves beteg öt éves nagy cardiovascularis történéseinek kockázata 2,5–5%-os, a kockázat megduplázódik, ha magas a koleszterinszintje és megháromszorozódik, ha dohányzik is. Enyhe és közepes súlyosságú hypertoniás betegek kezelése azt mutatta, hogy a systolés vérnyomás 10–12 és a diasztolés 5–6 Hgmm-rel való csökkentése a stroke kockázatát 40%-kal, a koszorúér-betegségét 16%-kal csökkenti. A magasvérnyomás-betegség kezelését a vérnyomás-emelkedés mértéke és a cardiovascularis kockázati profil határozza meg, amelyet a szerző algoritmusban is prezentál.

*Életmódváltások, nem gyógyszeres kezelés.* A DASH vizsgálat (Dietary Approaches to Stop Hypertension) szerint nyolchetes gyümölcs, zöldség, alacsony zsírtartalmú tejtermékek, gabonamagvak, hal, vörös hús fogyasztása 11,4 Hgmm-rel csökkentette a systolés és 5,5 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást. A 2 g alatti napi sóbevitel 3,7–4,8/0,9–2,5 Hgmm-rel csökkenti a beteg vérnyomását. Az életmód-változtatásnak (ideális testsúly kialakítása, aerob fizikai tréning naponta 30–45 percig, alkoholfogyasztás mérséklése, dohányzás elhagyása) a nagyobb cardiovascularis végpontokra való hatása az eddigi tanulmányok alapján alulbecsült, és a nem megfelelő időtartamú megfigyelések miatt kellően értékelni nem lehet. Ennek ellenére jelentőségét és fontosságát hangsúlyozni kell, tekintettel arra, hogy biztonságos és nem drága, a gyógyszeres kezeléssel együtt hatásosabb, és az életminőség javítja.

A vérnyomás célértékre való csökkentésének hatásosságát a HOT tanulmány igazolta, amely szerint a legkisebb számú cardiovascularis szövődmények bekövetkezése a 138,5/82,6 Hgmm-es vérnyomásértéknél volt.

Az antihypertensiv szer kiválasztása. A legtöbb szer 10–15%-kal csökkenti

a vérnyomást. Az esetek 50%-ában a monoterápia is hatásos, de közepes és súlyos hypertoniában a gyógyszerek kombinációja szükséges az életkor, kísérő betegségek, faj és etnikai hovatartozás figyelembevételével. Kritikus téma, vajon a gyógyszer csökkenti-e a cardiovascularis halálozást és megbetegedést? Placebóval történt összehasonlítások alapján a diuretikumok, a béta-receptor-blokkolók, az ACE-gátlók és a kalciumcsatorna-blokkolók csökkentik a stroke, a nagy cardiovascularis történések és a halálesetek kockázatát, bár az utóbbi csoport szereit nem befolyásolják szignifikánsan a koszorúér-betegség, a szívelégtelenség és az egyéb ok miatti halálozás kockázatát.

Azon kérdésre, mely gyógyszerek hatékonyabbak másoknál a klinikai végpontok alakulására tekintettel, nagyon nehéz a válasz. Például az ACE-gátlók hatásosabbak a koszorúér-betegség megelőzésében, mint a kalciumcsatorna-blokkolók, és hatékonyabbak a szívelégtelenség kialakulásának csökkentésében, de nem csökkentik olyan mértékben a stroke és a cardiovascularis betegségek halálozásának kockázatát. A losartan egy legutóbbi vizsgálat szerint hatékonyabban csökkenti a stroke rizikóját, mint az atenolol. A diuretikus alapú kezelés volt olyan hatékony a koszorúér-történések prevenciójában, mint a kalciumcsatorna-blokkolók vagy az ACE-gátlók alkalmazása, ami érvényes a szívelégtelenség kialakulásának kockázatára is.

A rendelkezésre álló adatok szerint a diuretikumok és béta-receptor-blokkolók maradnak a szövődménymentes hypertonia kezelésének kezdeti gyógyszerei ismert mellékhatásai ellenére (hyperurikaemia, glukóztolerancia romlása stb.). ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-antagonisták indokoltak kezdő terápiaként diabetes mellitus, vesebetegség vagy pangásos szívelégtelenség egyidejű fennállásakor.  $\alpha$ -receptor-blokkolók prostatahypertrophia esetén kedvezőek.

*A gyógyszeres kezelés választásának egyéb szempontjai.* Az életkor, a faj fontos meghatározó, így fiatal fehérek jól reagálnak ACE-gátlókra és béta-receptor-blokkolókra, míg az időskorú feketék inkább diuretikumra és kalciumcsatorna-blokkolókra, és körük-



ben a végstádiumú vesebetegség is gyakoribb, és gyakoribb a konyhasó-érzékenység is.

Mellékhatások 10–20%-ban fordulnak elő, de a betegek életminősége ennek ellenére javul, ha a vérnyomáscsökkentés bekövetkezik.

**Kombinációs kezelés.** Kis dózisú kombinációk csökkentik a mellékhatások gyakoriságát, de megfelelő vérnyomáscsökkentő hatásúak is. A leggyakoribb kombinációk kis dózisú diuretikum mellett ACE-gátlót, angiotenzinreceptor-antagonistát vagy béta-receptor-blokkolót tartalmaznak. A nemzeti és nemzetközi hipertonia társaságok is kidolgoztak guideline-okat a hipertonia kezelésére. A fő különbség, hogy eltérőek az ajánlások az I. stádiumú (enyhe hipertonia) és alacsony kockázatú betegek kezdeti terápiájában. Egyes ajánlások rizikóstratifikációt javasolnak, mások (a brit és az új-zélandi) kockázati tábla alkalmazását javasolja a cardiovascularis történések 5 és 10 év múlva való bekövetkezésének előrejelzésére, és ha az öt éves kockázat 10%, a kezelés elkezdését tartják szükségesnek.

**A bizonytalanság területei.** A sóbevitel csökkenése mérsékli a hipertóniát, de általános ajánlásának haszna nem egyértelműen bizonyított. Bizonytalan az is, hogy egyes gyógyszerek milyen tulajdonságai eredményezhetik az észlelt különbségeket a mortalitásban és morbiditásban a vérnyomáscsökkentés mértékétől függetlenül.

A kezdeti antihypertensív kezelés kiválasztásának helyes stratégiája még nem megoldott. Egyesek javasolják, hogy a döntés alapja a renin-szint legyen, másrészt vitatott az is, hogy mely kombinációs kezelés legyen az indulási terápia. Végül az optimális célvérnyomás értékét meg kell határozni, például az idős betegek esetében.

**Következtetések és ajánlások.** Azon egyéneknek, akik az I. stádiumban vannak és alacsony kockázatúak, a nem gyógyszeres kezelést javasolják legalább egy évig. Ugyanezen betegek magas kockázattal gyógyszeres kezelést igényelnek, hogy vérnyomásuk 140/90 Hgmm alatt, vagy 130/80 Hgmm alatt legyen, főleg ha diabete-ssek, vesebetegek is egyúttal. Ilyen esetekben az ACE-gátlók vagy angiotenzinreceptor-blokkolók az első alkalmazandó szerek, egyébként a diuretikumok és béta-receptor-blokkolók az iniciális kezelés gyógyszerei. Béta-receptor-blokkolók és ACE-gátló javasolt előzetes myocardinfarctus után, és kalciumcsatorna-blokkoló ajánlott idősek stroke-védelmére. Kombináci-

ós kezelés a 2. és 3. stádiumú betegek körében mindenképpen ajánlott.

A bevezetőben ismertetett beteg esetében fogyás, a dohányzás elhagyása, rendszeres testmozgás és étrendi módosítás javasolt, és vizsgálni kell vascularis betegség irányában, illetve a cardiovascularis rizikóra vonatkozó státusát elemezni kell. Ha kockázati tényezők nincsenek jelen, akkor a szerző 12,5 mg hydrochlorothiaziddal kezdené a beteg kezelését, ha kellő hatás nem jelentkezik, a dózist emelné, vagy ACE-gátlóval kombinálná a diuretikumot, amit kis dózisban kevesebb mellékhatással lehet alkalmazni.

Orosz István dr.

## Orvosi szociológia

**Miért ingatag sok orvos házassága.** Mäulen, B. Fortschr. Med., 2002, 144, 16.

Meers M. Vancouverben (Kanada) az egyetemen ad elő és privát praxisa is van kizárólag orvosok és közeli hozzátartozók számára, így az orvosok egészségi állapotának tekintetében szaktekintélynek számít, az orvosházasságokról könyvet is írt. Egy nemzetközi, az orvosok egészségéről foglalkozó, konferencián interjúvolta őt meg a lap munkatársa.

Régebben a feleségével jött hozzá az orvos-beteg. A férj egész nap dolgozott, az asszony pedig ellátta a háztartást, a gyermekeket, este pedig nyugalmat igyekezett biztosítani a munkából hazatérő férjnek. Ma már sok feleség maga is orvos, a jövedelem pedig kevesebb. Változás még, hogy sokan nem esküdnek meg és/vagy azonos neműek élnek együtt. Ma tehát mindkét fél „dolgozó”, és így este mindketten „fáradtak”. Mindkét formában az az egyik fő probléma, hogy rövid az együtt eltöltött idő.

A változásban pozitívum, hogy a gyermekhez mind közelebb kerültek a szülők, és a háztartással kapcsolatos teendőket meg is osztják egymással. A gyermek pedig csak azt észleli, hogy két darab szülője van, akik idegesek, vagy nincsenek is otthon.

Ma is többnyire a feleség jön egyedül először. A régi gondok (szexuális, depresszió, félrelépés stb.) ma is gyakoriak. Sok férjnek csökkent a libidója és ezért önmagának ír fel Viagrát, de ez nem oldja meg a gondokat. Ugyanis a pár tagjai közötti kapcsolat már nagyon megromlott, elma-

rad a szükséges kommunikáció, az anyagi gondok is súlyosbodnak. Ma-napság sok fiatal orvos/pár fizetés-képtelen.

A terápia során nehezen érhető el, hogy a férj az érzelmeiről beszéljen. Sokszor az vezet eredményre, ha néhány alkalommal a férjjel egyedül foglalkozunk. Sok orvos szégyelli, hogy egy orvossal – különösen egy pszichiáterrel – beszéljen, bevallja, hogy valójában egyedül érzi magát, házassága nem boldog, félresiklott. Kérdés, hogy nekünk orvosoknak otthon is mindig és mindent helyesen kell-e csinálnunk, megengedhetünk-e magunknak némi lazítást, gyengeséget?

Aszódi Imre dr.

## Orvostörténelem

**100 éve halt meg Krafft-Ebing.** Brath, K. Fortschr. Med., 144, 51-52. sz. 57. o.

Ha egy pszichiátriai szakkönyv best-sellerré válik, akkor annak valami nagyon különlegesnek kell lennie. Ez az 1886-ban megjelent Psychopathia sexualis-ra nagyon illik, hisz hét nyelvre is lefordították, és évekkel a szerző halála után jelent meg a könyv 17. kiadása.

Ez a könyv volt az első átfogó (447 eset) mű, ami az akkor kórosnak nevezett nemiséggel foglalkozott.

Mannheimben született 1840-ben és Heidelbergben végzett, majd Bécsben, Hágában, Berlinben és Zürichben képezte magát a pszichiátria területén, majd Baden-Badenben, Strassburgban, Grazban és Bécsben vezette az elmeosztályt, és közben egy 3 kötetes elmekörtant is írt.

Az akkori felfogásnak megfelelően a beteg személyiségére irányuló pszichiátriát tette magáévá, olyan kifejezéseket használt, mint kényszerképzet, ködös állapot, különösen igazságügyi orvosszakértői tevékenységben és így többek között azt vallotta, hogy a menstruáló nőt, mint tettetést enyhébb ítélettel büntessék.

Mind elmeorvosi, mind szexológiai vonatkozásban a degenerációs elméletet vallotta, a nemi életnek a szokásostól eltérő formáit eltévelyedésnek tartotta, azaz nem a bíróra, nem a gyóntatószékre, hanem az orvosra tartozik a rendezés. Sok ma is használt kifejezés (szadizmus, mazo-chizmus stb.) tőle származik.

Aszódi Imre dr.



## Szív- és keringési betegségek

**Instabil angina pectoris vagy ST-eleváció nélküli myocardium-infarctus intervenció versus konzervatív kezelése: a British Heart Foundation RITA 3 randomizált vizsgálata.** Fox, K. A. A., Poole-Wilson, P. A., Clayton, T. C. és mtsai (Cardiovascular Research, Dept. of Medical and Radiological Sciences, Royal Infirmary, Edinburgh EH3 9YW, Anglia. E-mail: k.a.a.fox@ed.ac.uk): *Lancet*, 2002, 360, 743-751.

Az eddigi vizsgálatok alapján instabil angina pectoris vagy ST-eleváció nélküli myocardium-infarctus utáni revascularisációs stratégia helyessége vitatott a közepes rizikójú betegek esetében. Az AHA/ACC irányelvi ajánlása szerint invazív kezelés instabil anginában vagy ST-eleváció nélküli myocardium-infarctusban csak a magas kockázatú betegek körében ajánlott, de ez az irányelv sem határozza meg konkrétan az invazív vagy konzervatív kezelés megválasztását közepes és alacsony kockázatú betegek esetében. A FRISC II vizsgálat (Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease) és a TACTICS-TIMI 18 tanulmány (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy) kedvező eredményei alapján a korai invazív stratégia indokolt ischaemiás EKG-jelek vagy myocardium-károsodásra utaló biokémiai markerek emelkedése esetén.

A RITA 3 vizsgálat célja annak a hipotézisnek a vizsgálata volt, hogy a korai rutin myocardium-revascularisációval járó angiográfia (ha klinikailag indokolt) jobb, mint a konzervatív kezelés (amit tünet, vagy ischaemia fennállása által indikált angiográfia és revascularisatio követ) instabil anginában vagy ST-eleváció nélküli myocardialis infarctusban. Az invazív kezelési mód mellett természetesen a vizsgálatban részt vevő betegek az optimális gyógyszeres kezelést is megkapták.

A szerzők randomizált, multicentrikus vizsgálat során 1810 akut coronaria-szindrómás, ST-eleváció nélküli beteg eredményeit elemezték (átlagos életkoruk 62 év volt, 38%-uk nő), 915 beteg került a konzervatíván kezelt és 895 beteg a coronaria-intervenció csoportba. Randomizálás után elvégzett kezelés során 915 beteg elsődleges klinikai végpontjait tudták elemezni a konzervatív és 895

beteg elsődleges klinikai végpontjait az intervenció csoportban. A betegek kétharmadának ( $n = 1234$ ) anginája volt a felvétel előtt, és ezen betegek több mint felének (648) 3-as vagy 4-es fokozatú volt annak súlyossága. 501 beteg (28%) anamnézisében szerepelt myocardium-infarctus. 1701 beteg (94%) kapott legalább egy fajta antianginás gyógyszert. 1670 (92%) EKG-ján ischaemiás jelek voltak; 742 (41%) betegnél lehetett ST-depresszió vagy átmeneti ST-elevációt kimutatni. Mindkét csoportban az alkalmazott antithromboticus szer az enoxaparin volt. Az elsődleges klinikai végpontok a halálzási arány, a nem halálos myocardium-infarctus vagy a refrakter angina voltak a követés négy hónapján belül, továbbá az összetett halálzási arány vagy a nem halálos myocardium-infarctus kialakulása egy éven belül. Az elemzés az „intention to treat” elve szerint történt.

A konzervatív módon kezelték közül 142 esetben történt nem randomizált coronarographia és 94 esetben végeztek percutan coronaria-intervenciót (PCI) vagy bypass műtétet, míg az intervenciói stratégiával kezelt csoportban 311 esetben történt PCI és 184 betegnél koszorúér-bypass műtét.

Négy hónap eltelté után a coronaria-intervenció csoport 895 betege közül 86 (9,6%) halt meg, vagy szenvedett el myocardium-infarctust vagy refrakter anginája volt, míg a 915 konzervatíván kezelt betegek közül 133 (14,5%) beteg esetében fordultak elő a fenti események. A kockázati hányad 0,66 volt (95%, CI [0,51; 0,85],  $p = 0,001$ ). A kétféle kezelési mód közötti különbség döntő részét a coronaria-intervenció csoportban a refrakter angina gyakorisága csökkenésének (feleződés) lehetett tulajdonítani (az intervenció csoportban 149 esemény, a konzervatív csoportban 334 coronaria-történet fordult elő). A halálozás vagy a myocardium-infarctus fellépésének gyakorisága hasonló volt mindkét csoportban egy év múlva (68 eset [7,6%] versus 76 eset [8,3%] a két csoportot illetően). A kockázati hányad 0,91 volt, a 95% CI [0,67; 1,25],  $p = 0,58$ . Az anginás tünetek javultak, és az antianginás gyógyszerek alkalmazásának szükségessége csökkent az intervenció csoportban ( $p < 0,0001$ ).

Eredményeik alapján igazoltnak látják a szerzők azt, hogy instabil anginában az intervenció stratégia kívánatosabb, mint a konzervatív stratégia, amely coronaria-intervenció főleg a refrakter vagy súlyos angina feleződése révén, és nem a halálozás

vagy a myocardiuminfarctus emelkedett kockázata miatt vonzóbb és eredményesebb.

A szerzők jelenlegi invazív intervenciói kezelési stratégiájának hatása az összetett halálozása, a bekövetkező myocardiuminfarctusra és a refrakter angina pectoris gyakoriságára egyeztet mutató az előzetes ilyen típusú kezelési módok eredményeivel nagy kockázatú betegek körében. A RITA 3 és a FRISC II vizsgálatban az intervenció előnyösebbnek bizonyult férfiak körében, de nők esetében nem, bár az ilyen alcsoportelemzést fenntartásokkal lehet csak interpretálni. Végső következtetéseket és bizonyítékokat csak a tervezett ötéves utánkövetés után lehet majd csak mondani. Az eddigi eredmények alapján instabil anginában és ST-eleváció nélküli myocardium-infarctus esetében közepes kockázatú betegek körében is az intervenciói kezelési stratégia ajánlható a kedvezőbb prognózis miatt.

Orosz István dr.

**Az intravénás levosimendan hatékonyságának és biztonságos alkalmazásának vizsgálata dobutammal összehasonlítva súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (a LIDO vizsgálat): randomizált, kettős vak vizsgálat.** Follath, F. és mtsai (Dept. of Internal Medicine, University Hospital Zürich, Rämistranc 100, CH 8091 Zürich, Svájc): *Lancet*, 2002, 360, 196-202.

A szívelégtelenség ellátása egyre növekvő terhet jelent az egészségügy számára mivel rossz a prognózisa és a kórházi felvételek száma a betegség előrehaladtával párhuzamosan növekvő tendenciát mutat. A LIDO vizsgálatban súlyos szívelégtelenségű betegeknek össze a levosimendan és a dobutamin hemodinamikai hatásait és a klinikai hatékonyságot.

A levosimendan új kalciumszenzitizer gyógyszer, amely a myocardium kontraktilitását az oxigénigény növelése nélkül fokozza. A levosimendan kettős hatással rendelkezik, egyrészt a kalciumkoncentrációtól függően érzékenyvé teszi a troponin C-t kalcium iránt, nem okoz diastoleban kalciumoverloadot, másrészt az ATP-szenzitív káliumcsatornák megnyitásával vasodilatatóhoz vezet. E két hatás következtében növeli a perctérfogatot és nem fokozza a szívizom oxigénigényét.

A betegeket a multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú vizsgálat során 2 csoportra osztották. A vizsgálatba olyan betegek



ket vettek be, akik hemodinamikai monitorozást igényeltek a bal szívfél-elégtelenség miatt, és intravénás inotrop támogatásra szorultak.

Folyamatos hemodinamikai monitorozás mellett a levosimendan a kezdeti tízperces telítési dózis után 0,1 µg/kg/min adagban, míg a dobutamin 5, majd szükség esetén 10 µg/kg/min dózisban adták. A vizsgálatba 203 beteget vontak be. A dobutaminnal kezelt csoportba 100 beteg került, közülük 3 beteg nem kapta meg a gyógyszert, 87-en 24 órán keresztül kaptak dobutamint és 10 esetben kellett 24 órán belül felfüggeszteni a gyógyszer adását. A levosimendan csoportba 103 beteg került, 1 beteg nem kapott gyógyszert, 96-an kapták 24 órán keresztül és 6 esetben kellett 24 órán belül felfüggeszteni az infúziót.

A levosimendannal kezelt csoportban 24 óra múlva a betegek 28%-ában, míg a dobutaminos csoportban 15%-ában javultak a hemodinamikai mutatók (CO, PCWP, SV, PADP, SVR). Mindkét szer egyformán emelte a szívfrekvenciát. A kreatinin és a májenzimek szintje a levosimendanos csoportban csökkent jobban. A klinikai tünetek (dyspnoe, gyengeség) a levosimendannal kezelt csoportban javultak jobban, de a különbség nem volt szignifikáns. Az infúzió leállítását után a dobutamin gyorsabban (< 6 óra) veszítette el kedvező hatását, míg a levosimendané tartósabban megmaradt.

A 24 órás kezelés alatt a dobutaminos csoportban hárman haltak meg és 10 esetben kellett súlyos mellékhatás miatt leállítani a kezelést. A levosimendannal kezelt csoportban haláleset nem volt, és hat esetben függesztették fel a kezelést. A legsúlyosabb mellékhatások az angina, mellkasi fájdalom, a myocardialis ischaemia, valamint ritmuszavarok voltak, ezek a dobutaminos csoportban jelentkeztek gyakrabban. A levosimendankezelés mellett gyakrabban jelentkezett fejfájás.

A levosimendanos csoportban az első 180 napban az átlagos túlélési idő, illetve kórházi kezelés nélkül töltött idő 157 nap volt, míg a dobutamint kapó betegek között ugyanez a mutató 133 napra jött ki.

Az eredmények alapján a levosimendan több előnyös hatással rendelkezik a dobutaminnal összevetve. A jelenséget magyarázhatja, hogy a dobutamin irreverzibilis, catecholamin által indukált myocytokárosodást okozhat a szívben, míg a levosimendan közvetlen, tartós protektív hatást fejt ki, s szemben a catecholaminokkal, nem növeli az intracelluláris cAMP- és kalciumszintet. A levosimendan kísérletekben antistunning hatásának bizonyult és nem növelte az oxigénigényt,

valamint nem volt proarrhythmias hatása. Az infúziót követő tartósan fennálló kedvező hatását farmakológiailag aktív metabolitja magyarázhatja.

Összességében megállapítható, hogy a decompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegek inotrop terápiájaként a levosimendan kedvezőbbnek tűnik a dobutaminnál.

*Mezőfi Miklós dr.*

**A thrombolyticus kezelés és a primer percutan coronariainter-  
venció eredményeinek összeha-  
sonlítása myocardialis infarctus-  
ban szenvedő betegeknek szívse-  
bészeti háttérrel nem rendelkező  
kórházakban. Randomizált kontrollált vizsgálat.** Aversano és mtsai (John Hopkins Hospital, Baltimore, USA): JAMA, 2002, 287, 1943-1951.

Több prospektív randomizált tanulmány és metaanalízis megállapította, hogy az EKG-n ST-elevációval járó myocardialis infarctus primer PCI (percutan coronariainterventio) kezelése a beteg számára előnyösebb, mint a thrombolysis. A különböző vizsgálatok alapvetően abban térnek el egymástól, hogy a primer PCI előnyeit a beavatkozás után rövid (30 napon belül), vagy hosszú (6 hónap után) idő után kívánták értékelni.

Az összehasonlító vizsgálatokban elsősorban olyan intézetek vettek részt, amelyek szívsebészeti háttérrel rendelkeztek és aktív elektív PCI programot bonyolítottak le.

Az amerikai statisztikai adatok szerint a betegek 2/3-a akut myocardialis infarctus során olyan intézetbe kerül, amely nem rendelkezik ilyen adottságokkal. Az Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT) vizsgálat célja annak eldöntése, volt, hogy a PCI vagy a thrombolysis kedvezőbb-e az akut myocardialis infarctus miatt hospitalizált betegek számára a 6 hónappal későbbi eredmények alapján, ha a PCI-t olyan intézményben végzik, amelyik nem rendelkezik szívsebészeti háttérrel, és ahol nem végeznek nagyszámú elektív PCI-t. Ha a PCI ilyen feltételek mellett is kedvezőbb eredményt mutat, akkor elérhetőségi körét ki kell terjeszteni a magasabb színvonalú betegellátás érdekében.

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akik – megfelelően a nemzetközi gyakorlatnak – alkalmassak lettek volna thrombolysisre, elmúltak 18 évesek, képesek voltak aláírni a beleegyező nyilatkozatot, mellkasi fájdalomuk vagy infarctussal ekvivalens panaszuk legalább 30 perce, de nem több mint, 12 órája állt fenn, az

EKG-n legalább két összetartozó elvezetésben volt 1 mm-t meghaladó ST-elevációjuk, vagy V1-V2-ben 1 mm-t meghaladó ST-depressziójuk, mely valódi hátsó falis ischaemiának felelhetett meg, vagy friss bal Tawara-szár-blokkjuk lépett fel. A vizsgálatot eredetileg 2550 beteg bevonásával tervezték, de pénzügyi okok miatt csak 548 beteget vonhattak be, akik közül 451-et randomizáltak. A tanulmányban 11 olyan megyei kórház vett részt, amely rendelkezett coronariaórzővel és diagnosztikus szívkatéteres laboratóriummal, de nem működtetett szívsebészeti és nem hajtottak végre rendszeresen PCI-t. A képzési program részletes leírása a <http://www.cport.org> weboldalon található.

A thrombolysis csoportnál két célt fogalmaztak meg a vizsgálok: a beteg a kórházba kerüléskor azonnal kapjon aspirint és 30 percen belül megkezdődjön a thrombolysis. A primer PCI csoportban három célt tűztek ki: a beteg a kórházba kerüléskor azonnal kapjon aspirint, 60 percen belül megkezdődjön a katéteres vizsgálat, és 90 percnél ne teljen el több az első tágítás időpontjáig. Az elsődleges végcél a myocardialis infarctus jelentkezése és a beavatkozás után 6 hónappal a halál, a reinfarctus és a stroke incidenciájának meghatározása volt. A másodlagos végpont a transzfúziós igény, a protokollnak nem megfelelő katéterezés és PCI, a bypassműtét és a hospitalizáció idejének meghatározása volt.

Eredmények: A 451 randomizált beteg közül 226 került a thrombolysis csoportba és 225 a PCI csoportba. Az eredeti cikkben található táblázat szerint a két csoport között nem volt szignifikáns különbség a tünetek fellépése és a kórházba érkezés között eltelt idő szerint. A primer PCI csoportban a kórházi elbocsátáskor, 6 héttel és 6 hónappal a beavatkozás után egyértelműen alacsonyabb volt az összes jelentős adverse reakció (halál, reinfarctus, stroke) aránya. A veszélyeztetettségi arány relatív csökkenése elérte az 50%-ot a fenti végpontok szerint – 6 hónappal után. Az átlagos kórházi kezelési idő thrombolysis után 6 nap volt, míg primer PCI után csak 4,5 nap. Egyetlen betegnél sem került sor akut szívsebészeti beavatkozásra PCI-t követően.

Irodalmi adatok szerint évente legalább 36 PCI-t kell az adott intézetben elvégezni ahhoz, hogy megfelelő rutinnal rendelkezzenek az akut ellátáshoz. A beavatkozás napszaki megoszlását tekintve a vizsgálok azt észlelték, hogy primer PCI-t elsősorban a munkaidő alatt végeznek, míg a thrombolysis a nap 24 órájában korlátozottan áll a betegek rendelkezésére.



A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a primer PCI eredményei kedvezőbbek akut myocardialis infarctusban a thrombolysishez képest nagy rutinnal és szívsebészeti háttérrel nem rendelkező intézetekben is, a hathónapos túlélést és a szövődeményeket véve alapul. Természetesen a PCI végzéséhez szükséges megfelelő képzést biztosítani kell a szakszemélyzetnek.

Mezőfi Miklós dr.

**A kövérség és a szívelégtelenség kockázata.** Kenchaiah, S., Evans, J. C., Levy, D. és mtsai (Framingham Heart Study, 73 Mt. Wayte Ave., Suite 2, Framingham, Mass. 01702 [Dr. R. S. Vasan], E-mail: vasan@fram.nih.gov. USA): NEJM, 2002, 347, 305-313.

A szívelégtelenség súlyos megbetegedés, és a betegség mortalitása továbbra is tetemes, az utóbbi időben észlelhető terápiás haladás ellenére is. Ezért a prevenció és a kockázati tényezők meghatározása és kezelése továbbra is prioritást élvez.

Számos tanulmány vizsgálta a testtömegindex (BMI) jelentőségét a bal kamrai remodelling és a szívelégtelenség kockázata szempontjából. A vizsgálatok szerint az extrém elhízás következménye lehet a bal kamra hypertrophia és dilatatio, így az obesitas a szívelégtelenség kialakulásának kockázati tényezője. Tisztázatlan azonban, hogy a túlsúlyosság vagy az elhízás enyhébb foka szintén kockázati tényező-e. A szerzők populációs jellegű mintán vizsgálták a BMI és a szívelégtelenség incidenciája közötti összefüggést a Framingham Heart Study 5881 résztvevője között (átlagos életkor 55 év, 54%-uk nő). A Cox-féle proporcionális kockázati modell alkalmazásával a BMI és a szívelégtelenség kialakulása közötti összefüggést a BMI alapján kialakított három népességi csoportban (1. csoport: normális súlyú: BMI = 18,5 – 24,9; 2. csoport: túlsúlyos: BMI = 25,0 – 29,9 és 3. csoport: kövér BMI > 30,0) elemezték. A testtömegindexet egyrészt mint folyamatos változót (kockázatt fokozódás/1 egységnyi BMI-növekedés), másrészt mint csoportváltozót vizsgálták.

A cardialis történésekre irányuló surveillance folyamatos volt, és a vizsgálatban résztvevők mindegyikére kiterjedt. Három szakértő értékelte a megfigyelés során jelentkező gyanított cardialis történéseket; a szívelégtelenség diagnózisát a Framingham Heart Study kritériumainak megfelelően két major kritérium vagy egy

major és két minor kritérium fennállásakor tekintették bizonyítottnak. Major kritériumok a következők voltak: paroxysmalis nocturnalis dyspnoe vagy orthopnoe, vena jugularis teltsége, pulmonalis congestio, cardiomegalia, akut tüdőödéma, harmadik szívhang, 16 vízcm feletti CVNY és legalább 4,5 kg-os testsúlycsökkenés a szívelégtelenség kezelésének első öt napja után. Minor kritérium volt a kétoldali lábszárödéma, éjszakai köhögés, hepatomegalia, mellkasi folyadékgyülem és ha a szívfrekvencia legalább 120/min felett volt.

Eredmények: A vizsgálatban résztvevő nők harmada, a férfiak fele túlsúlyos volt. Az elhízás prevalenciája csaknem azonos volt mindkét nemben (kb. 16%). A hypertonia és diabetes mellitus prevalenciája a BMI növekedésével párhuzamosan emelkedett.

A követési idő során (amely átlagosan 14 év volt) 496 egyénnél (258 nő és 238 férfi) alakult ki szívelégtelenség. A szívelégtelenség nyers kumulatív incidenciájában az életkorral történt korrekció után eltérő mértékű emelkedését tapasztaltak mind egyik BMI-csoportban, és mindkét nemben. Az ismert kockázati tényezőkkel való korrigálás után a szívelégtelenség kialakulása kockázatának növekedése férfiaknál 5%-os, nők esetében 7%-os volt minden 1 egységnyi BMI-gyarapodás esetében. A normális BMI-ű és a kövér egyének összehasonlítása esetében a szívelégtelenség kialakulásának kockázata megduplázódott. Nők körében a kockázati hányad 2,12 (95% CI [1,51; 2,97]), míg férfiaknál 1,90 (95% CI [1,30; 2,79]) volt.

A BMI hatását a szívelégtelenség kialakulásának kockázatára nem változtatta meg az életkor, nem, dohányzási szokások, alkoholfogyasztás, billentyűbetegség megléte vagy hiánya, vagy diabetes mellitus ( $p > 0,10$ ) sem, de módosító hatást észleltek hypertonia fennállása esetében ( $p = 0,03$ ) és myocardiuminfarctus után ( $p = 0,02$ ) szívelégtelenség kialakulása szempontjából.

Populációs szintű kockázat aránya túlsúlyosság fennállásakor 14% volt nők esetében és 8,8% férfiaknál. 120 egyénnél echokardiográfiás vizsgálat történt 30 napon belül az első kórházi kezelésük során: normális BMI esetében 75%-ban, túlsúly esetében 65%-ban és elhízás esetében 66%-ban az EF 50%-nál kisebb volt.

A vizsgáltak között alultáplált 76 volt (64 nő és 12 férfi), akik közül három esetben fejlődött ki szívelégtelenség az utánkövetés során. A többváltozós kockázati hányad 0,95 volt (95% CI [0,37; 2,45]) ezeknél az

egyéneknél, amikor a normális BMI-csoporttal hasonlították össze őket.

A szerzők eredményeik alapján állítják, hogy az obesitas független rizikótényező a szívelégtelenség bekövetkezésé szempontjából, nők és férfiak körében egyaránt. Populációs mintában férfiak esetében 11%-ban, nők körében 14%-ban a szívelégtelenség oka a kövérség. Nemcsak pontosan kell ismerni a szívelégtelenséghez vezető obesitas mértékének populációs megoszlását, hanem az optimális testsúly elérésére irányuló egészségneveléssel csökkenteni kell a szívbetegség kialakulásának kockázatát is. Eredményeik különösen relevánsak az egészségügy figyelmének felkeltésére az obesitas növekvő trendjét figyelembe véve az Egyesült Államokban.

Orosz István dr.

### **A myocardialis infarctus utáni első 24 órában kialakuló veseműködési zavar prognosztikus jelentősége.**

Koreny, M. és mtsai: Department of Emergency J. Med., 2002, 112, 115-119.

Myocardialis infarctusban a cardiogen shock (CS) rossz prognózist jelent. A túlélést leginkább a korai revascularisatiós beavatkozás javítja. Az akut vesekárosodás, más kritikusan súlyos állapotokhoz hasonlóan, a kórjóslatot tovább rontja.

A szerzők 118 (átlagos életkor: 66 év) akut coronaria-szindrómához társuló CS-ban kialakult veseműködési zavar mortalitására gyakorolt hatását vizsgálták. A CS kritériumai: systoles vérnyomás < 90 Hgmm, ködös tudatállapot, hűvös végtagok, szervi hypoperfusio. Catecholaminkezelésre szorult 116 beteg, pulmonalis arteria katéterezés 70 esetben történt. Utóbbiaknál a szívindex 2,2 l/min/m<sup>2</sup> alatt, a pulmonalis kapilláris nyomás  $\geq 18$  Hgmm volt.

Akut vesekárosodást állapítottak meg anuria, ill. 20 ml/óra vizeletmennyiség esetén, továbbá ha a szérumkreatinin-szint legalább 0,5 mg% felett, vagy a kiindulási érték kétszerese volt. Laboratóriumi ellenőrzést 6 óránként végeztek. A kezelés a folyadékháztartás rendezéséből, endotrachealis intubációból, intraaortás ballonpumpa, catecholamin és akut revascularisatio alkalmazásából állt.

A 118 beteg közül 102 myocardialis infarctusát ST-eleváció kísérte, 16 betegnek nem. Recidíváló infarctusa 28 betegnek volt. A súlyos szövődemények közül kamraturpura 10, papillaris izomszakadás 6, kamrai septumdefectus 5, mitralis regurgitatio 8 esetben fordult elő. 85 beteget intubáltak, 66



intraaortás ballon kezelésre szorult. Gyógyszeresen a catecholaminokon kívül dobutamint is alkalmaztak.

A CS kialakulása után 24 órával 39 esetben alakult ki veseműködési zavar. E betegcsoportban nagyobb adag catecholamint és dobutamint adtak. Az angioplasztikán átesett 18 beteg közül 14-ben a vesekárosodás a beavatkozás előtt alakult ki. A veselaesióban szenvedők 54%-a anuriás volt.

Az akut vesekárosodottak mortalitása 87%, a veselaesióval nem kísért CS-ban 53% volt. A szérumkreatinin-emelkedés (> 3 mg%) szintén növelte a halálozást, mely e csoportban 88% volt, szemben a normális kreatinin-szint mellett észlelt 58%-kal.

Az életkor és a mortalitás között nem találtak szignifikáns összefüggést 75 év alatti betegekben. A 75 évnél idősebbek halálozási aránya nem szignifikáns mértékben, de rosszabb volt kezdeti anuria, emelkedett szérumkreatinin, ill. revascularisatiós beavatkozás hiánya esetén. A mortalitás és a kreatininszint emelkedésének mértéke, a szérumtejsav koncentrációja és az alkalmazott catecholamin adagja nem bizonyult prognosztikus tényezőnek.

A szerzők megállapítása szerint myocardialis infarctust kísérő CS-ban a vese hypoperfúziója következtében 33%-os gyakorisággal fordult elő akut vesekárosodás. A veselaesio magas mortalitással, az elfogadott kezelési módszerek hatásosságának hiányával járt. Mindez a vesekárosodás prevencióját és korai felismerését indokolja.

Holländer Erzsébet dr.

**A heveny szívizominfarctus fibrinolyticus bolussal történő kezelésének jelentősége.** Zeimer, U. (Medizinische Klinik B, Klinikum Ludwigshafen, Bremerstrasse 79, 67063 Ludwigshafen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2083-2086.

Az ST-szakasz emelkedésével járó akut myocardialis infarctusban a korán elkezdett fibrinoldó terápiával a betegség kimenetele lényegesen javítható. Az első 0-35 napos periódusban az ilyen módon elért jobb eredmények (mortalitáscsökkenés, kevesebb szövődmény, jobb systolés és diastolés kamraműködés) 10 év után is megfigyelhetők (ISIS-2 és GISSI-1 tanulmány).

A thrombolyticus kezelés célja a szívizominfarctusért felelős coronaria-ág területén a véráramlás azonnali, teljes és tartós helyreállítása, azaz a minél korábbi, tökéletesebb (TIMI-3 fokozatú coronariaáramlás) és tartós

reperfusio megteremtése. Mivel a mortalitásnak a sikeres fibrinoldó kezelés hatására bekövetkező csökkenése a tünetek föllépését követő első órákban a legkifejezettebb, a legfontosabb fődadat a reperfusió kezelés lehető legkorábbi megvalósítása. A coronariaocclusio minél gyorsabb fibrinolyticus oldásának előnye egyértelmű: minél rövidebb a reperfusió idő, annál nagyobb mérvű az élő myocardium mentése, annál jobb a maradék bal kamra működése, annál nagyobb az elektromos stabilitás, és mindezek eredményeképpen annál jobb a rövid és a hosszú távú túlélés [Ref.: az első óra alatti (golden first hour) reperfusio 50%-os halálozáscsökkenést, az első 6 óra alatti 30%-os, a 6-12 órában alkalmazott reperfusio 27%-os mortalitásredukciót eredményez a postinfarctusos 0-35 napos időszakban].

A különböző thrombolyticus készítményeket összehasonlító GUSTO vizsgálat, illetve annak coronariographiás ága igazolta először, hogy a „front-loaded”, azaz az akcelerált, gyorsított adagolású t-PA (tissue-type plasminogen activator) infúziós kezelés (iv. heparinnal kiegészítve) nemcsak korábbi recanalizációt, de az infarctust követő 30 napon 14%-os mortalitáscsökkenést is okoz a streptokinase-zal szemben, és a halálozásban megmutatkozó különbség 1 év után is kimutatható volt. A t-PA alkalmazásával korábban sikerült az infarctust okozó arteria recanalizációját elérni: a t-PA-medikáció a 90. percen a betegek 54%-ában eredményezett TIMI-3 coronariaáramlást, míg streptokinase adása után ez az arány csupán 32% volt. Ettől fogva vált a t-PA-kezelés gyorsított (akcelerált) infúziós dozírozása szabvánnyá, zsinórmértékké annak ellenére, hogy az adagolás [ügynevezett Neuhaus-séma] kissé körülményes (15 mg t-PA bolusban), majd 0,75 mg/kg infúzió 30 perc alatt (max. 50 mg), ez után 0,50 mg/kg 60 perces infúzió (max. 35 mg)], és hogy 75 év fölötti életkorban, magas vérnyomás fennállásakor valamivel több cerebrális vézsről számoltak be [viszont a fibrinolyticus éra előtt az AMI-hoz társuló stroke (agyi katasztrófa) gyakorisága 2,5%-ra volt tehető, a ma alkalmazott fibrinolyticus rezsimek mellett ugyanez a szám 0,3-0,6%-ra csökkent, mivel a thrombolysis és az adjuváns kezelés ugyan növeli a korai (a lysis követő 1-2. nap) vérzéses agyi katasztrófák számát, de egyértelműen csökkenti a kései emboliás és thromboticus mechanizmusú stroke gyakoriságát].

Az ideális fibrinoldó gyógyszernek nemcsak *hatékony* (magas TIMI-2

hatás!), *biztonságosnak* (kevés vérzéses szövődmény!), de *egyszerű adagolhatóságúnak* is kell lennie, a szer effektivitására és biztonságosságára ugyanis mind az alul-, mind a túladagolás kedvezőtlen hatással van. A fibrinolyticumoknak a szervezetbe történő intravénás infundálásánál sokkalta egyszerűbben és hibamentesebben kivitelezhető módszer a megfelelő féléletidejű és plazmaclearance-ű fibrinoldóknak intravénás injekció(k)ban – *bolus* formájában – történő bevitel. Az utóbbi években több új plazminogénaktivátort vizsgáltak intenzíven ebből a szempontból: a lanoteplase-t (nPA), a reteplase-t (rPA) és a tenecteplase-t (TNK-tPA); az nPA-t és a TNK-tPA-t Németországban is engedélyezték.

A *tenecteplase* (TNK-tPA) a t-PA géntechnológiával előállított, módosított változata, igen erős véralvadék-, ill. fibrinspecifitását a natív t-PA manipulálásakor bevitt 4 alaninmolekulának köszönheti. Bevitel egyetlen bolusban történik. Adagja testtömegfüggő, dózisa: 1 × 0,53 mg/kg (30-50 mg; 30 mg < 60 ttkg-nál, 35 mg ≥ 60 ≥ 70 ttkg-nál, 40 mg ≥ 70 ≥ 80 ttkg-nál, 45 mg ≥ 80 ≥ 90 ttkg-nál és végül 50 mg ≥ 90 ttkg-nál). A *reteplase* (rPA) a t-PA-ból rekombináns technikával előállított plazminogénaktivátor, kevésbé véralvadék-, ill. fibrinspecifikus; a beadandó adag nagysága nem testtömegfüggő; a szervezetbe való bejutatás módja: 30 perc időkülönbséggel adott 1-1 bolus; dózis: 10 + 10 U.

A *reteplase*, valamint a *tenecteplase* bolus fibrinolyticummal történő kezelés a 90. percen a betegek 60%-ában eredményezett TIMI-3-nak megfelelő coronariaáramlást (azaz teljes, tökéletes reperfúziót!); a mortalitásban és a komorbiditásban bekövetkezett javulás a gyorsított t-PA infúzióval elért eredményekkel egyenértékű, attól nem maradt el.

Míg az akcelerált t-PA infúziós kezelésnél meglehetősen gyakoriak az *adagolási hibák* (nagy amerikai infarctusregiszterek 15%-os és 13,5%-os hibagyakoriságról számolnak be), addig azok bolus fibrinolyticum terápiánál szignifikánsan *ritkábban* fordulnak elő (11,5%; 5,7%; 1,3%).

Az ST-szakasz emelkedésével járó heveny szívizominfarctus fibrinolyticus bolus kezelése (*reteplase*, *tenecteplase*) amellel, hogy *hatékony* és *könnyen*, csaknem adagolási hibáktól mentesen *kivitelezhető*, *biztonságos* is, nem jár gyakoribb agyi haemorrhagiával, mint a gyorsított t-PA infúziós módszer (InTIME-2b-, GUSTO-IIa-, GUSTO-IIb-, TIMI-9A- és TIMI-9B-tanulmányok), amennyiben az adjuváns, kísérő heparin dózisát a mini-



mális, de még hatásos mennyiségig redukáljuk [60 U/kg heparinbolus (max. 4000 U), az ezt követő heparininfúzió óránként 12 U/kg (max. 1000 U/h), úgy, hogy az aktivált parciális tromboplastintidő 48 órán keresztül 50–70 másodperc legyen (ASSENT-2 vizsgálat)].

A rövidebb terápiás időablak megvalósításának szem előtt tartása minden revascularisatiós beavatkozás sarkalatos pontja: a praehospitalis (a helyszínen, az intézeti beszállítást megelőzően alkalmazott) akcelerált t-PA infúziós fibrinolysissal – a kórházon belül alkalmazott fibrinoldással egybevetve – 33–130 perces terápiás időablak-rövidülés érhető el, és ilyen módon a halálozás 17%-kal csökkent (p = 0,03). Egy nemrég – optimális anyagi, tárgyi és személyi föltételek között – foganatosított praehospitalis, gyorsított t-PA infúziós fibrinoldó terápiás tanulmányban (CAPTIM study) a mortalitás és a komorbiditás minden várakozást meghaladóan igen kedvezően alakult: jelen dolgozat szerzője is úgy véli, hogy az elért kitűnő terápiás eredmények a fibrinolyticumnak bolusban történő praehospitalis adásával tovább fokozhatók (ilyen típusú vizsgálatok még nem történtek).

Fischer Tamás dr.

## Terápiás kérdések

**Az akut bronchitis azithromycin kezelése: randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálat.** Evans, A. T. és mtsai (Collaborative Research Unit, Cook County Hospital, Room 1600, Administration Building, 1900 W Polk St, Chicago, IL 60612, USA): Lancet, 2002, 359, 1648-1654.

Az USA-ban évente több, mint 10 millió felnőtt fordul orvoshoz akut bronchitis miatt, és többségük antibiotikus kezelésben részesül. Ezt a terápiás gyakorlatot sokan elítélik, mivel ezekben az esetekben az antimikrobás terápia nem racionális (többnyire vírusfertőzésről van szó), a klinikai hatás nem egyértelműen bizonyított, továbbá az antibiotikum-rezisztencia növekszik és széles körben terjed. A randomizált klinikai vizsgálatok eredményei nem meggyőzőek, újabb antibiotikumok hatását nem vizsgálták.

A szerzők randomizált, kontrollált, kettős vak vizsgálatot szerveztek, amelyben az akut bronchitis azithromycin és placebo (C-vitamin) kezelés eredményét hasonlították össze. Mindkét csoportban intenzív tüneti

kezelést (köptető, albuterol spray) alkalmaztak. Azt vizsgálták, hogy melyik csoport tudja hamarabb folytatni megszokott napi aktivitását, illetve melyikben javul gyorsabban az életminőség. Megállapították, hogy 220 beteg hétnapos kezelése esetében a vizsgált paraméterek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség az azitromycin, illetve a placebóval kezelt csoport között. A mellékhatások száma a két csoportban azonos volt. A gyors javulás oka feltehetőleg az intenzív tüneti kezelés volt.

Úgy vélik, hogy további klinikai vizsgálatokkal kellene meghatározni az akut bronchitis kezelési elveit, mivel a betegek többsége elvárja, hogy az „orvos tegyen értük valamit”. Ez az elvárás azonban nem indokolja a defenzív antibiotikumhasználatot.

Károlyi Alice dr.

**A digoxin – egy régi szer alkalmazásának új perspektívái.** Eichorn, E. J., Gheorghide, M. (Medical City Dallas Hospital, Northwestern University Medical School, Chicago, USA): N. Engl. J. Med. 2002, 347, 1394-1395.

„Végül is, vélekedés, előítélet vagy tévedés ellenére az idő fogja megerősíteni ezen felfedezés valódi értékét, és megerősíti azt, vajon csak visszaéltam magam és mások bizalmával, vagy a tudomány hasznára tettem, és hozzájárultam az emberiség boldogulásához” (William Withering, 1785)

1785 óta, amikor Sir William Withering értekezése megjelent a gyűszűvirágkivonattal történt kezelésről (amelyet diuretikus hatásúnak vélt), perspektívánk a digitális alkalmazásáról folyamatosan változott. Csak a XX. század kezdetétől használták rendszeresen a digitáliszt szívelégtelenségben szenvedők kezelésében, akik sinusritmusban voltak. Hatásmechanizmusát az 1970-es években tisztázták, amikor kiderült, hogy a szívelégtelenség a bal kamra funkció csökkenésének eredménye. Ebben az időszakban a digitálisszal szemben három kihívás jelentkezett: a digitáliszt-intoxikációk gyakorisága, az új vasodilatator szerek megjelenése és főleg a myocardiuminfarktust szenvedett betegek körében alkalmazott digitáliszkezelés során bekövetkező mortalitásemelkedés.

Az 1980-as években újra megnőtt az érdeklődés a digoxin iránt, számos okból: a kis dózisok alkalmazása révén csökkent az intoxikációs események száma, ismertté váltak azon interakciók (pl. chinidinnel), amelyek a

szérum digoxinszintjét emelhetik, az újabb inotrop szerekkel nyert tapasztalatok rosszabb túlélési arányról szóltak, és megnőtt azon vizsgálatok száma, amelyek kedvező eredményűek voltak sinusritmus fennállásakor is. Fontos volt azon paradigmaváltás is, melynek során a digoxin neurohormonális modulátor hatására fény derült (csökkenti a plazma renin- és noradrenalin-szintjét), bár alkalmazása ismételten kétségessé vált az újabb neurohormonális modulátorok (ACE-gátlók) és béta-receptor-blokkolók bevezetésekor a szívelégtelenség terápiájába.

Az 1990-es évek közepén a Randomized Assessment of the Angiotensin-Converting Enzyme (RADIANCE) vizsgálat és a Digitalis Investigation Group (DIG) tanulmány a FDA intézkéseit a digitáliszt újraértékelésére készítették annak szívelégtelenségben való alkalmazását illetően. A RADIANCE vizsgálat során a digoxin elhagyása stabil krónikus keringési elégtelenségben, ahol a diuretikus és ACE-gátló-kezelést tovább folytatták, három hónap múlva a digitáliszt nem kapók körében a szívelégtelenség rosszabbodása több mint ötszöröse volt a digitáliszt szedőkkel szemben, és csökkent a betegek terhelhetősége is.

A DIG tanulmány volt az első nagyszámú beteget magában foglaló vizsgálat, amelynek célja a digoxin hatásának vizsgálata volt az összhálozásra szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. 6801 beteg fele diuretikumot és ACE-gátlót, fele pedig 0,25 mg adagban digoxint kapott. A randomizáció utáni 37. hónapban 35%-os volt az összmortalitás a placebóval (digitáliszt nem kapó) és a digoxinnal kezelt csoportjában egyaránt, de csökkent a szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi felvételek száma a digoxinnal kezelt csoportban.

A digoxin terápiás hatásszélessége szűk. Normális sinus ritmusban kis adagú digoxin hatásos (szérum-szint 0,7 ng/ml), és nagyobb dózissoktól nem észlelhető jobb terápiás hatás (1,0–1,5 ng/ml), de az arhythmiahajlam növekszik. A DIG tanulmány vezetett azon hipotézishez, hogy a digoxin bidirekcionális hatású a halálozásra: 1,0 ng/ml alatti szérumdigoxin-koncentráció biztonságos, 1,0 ng/ml felett azonban káros és veszélyes lehet. A nagyobb koncentrációjú digoxin az adrenerg rendszert stimulálja, béta-receptor-blokkolóval való kombinációja teoretikus megfontolásokból is kedvező.

Rathore és mtsai legutóbb (N. Engl. J. M., 2002, 347, 1403-1411.) a DIG tanulmány retrospektív elemzése során



azt találták, hogy nöbetegek körében 4,2%-kal magasabb volt a halálozás digoxinkezelés során, mint férfiak esetében. A digoxin szérumkoncentrációja egyhónapos utánkötetés során magasabb volt nők esetében, ami magyarázhatja a fenti mortalitási különbségeket. Sajnos a vizsgálok nem illesztették a digoxin dózist a szérumkoncentrációhoz. Talán a kórházi felvételek számát csökkenteni lehetett volna a mortalitás növekedésének elkerülésével, ha alacsonyabb digoxinadagokat alkalmaznak. A szerzők nem hagynák el a kezelést, hanem arra törekednének, hogy a digoxin plaz-

makoncentrációja 1,0 ng/ml alatt legyen nöbetegek körében is.

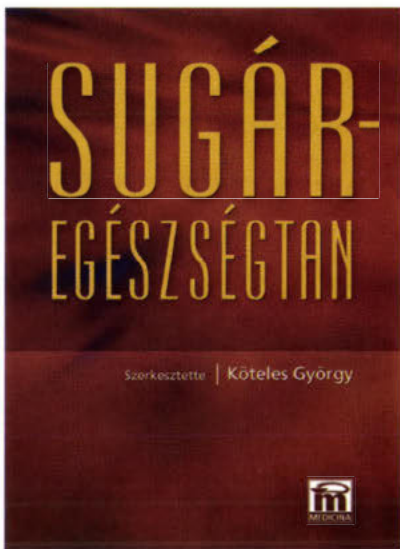
[Ref.: A szerzőpáros a N. Engl. J. Med. „Perspective” rovatában a referátumban is idézett cikk kapcsán fejtik ki fenti gondolataikat. Rathore és mtsai a DIG vizsgálat eredményei alapján post hoc alcsoportanalízist végeztek abból a célból, hogy a nemi különbségek mennyiben befolyásolják a digitáliskezelés eredményét. Azt találták, hogy férfiak és nők közötti abszolút különbség a bármely okból bekövetkező halálozási arányban 5,8% volt (95% CI [0,5; 11,1]). Fontos hangsúlyozni, hogy a biztonságos digoxinkezelés során a szérumkoncentráció ellenőrzése nagyon fon-

tos. Sok adat szól a kis dózis kedvezőbb hatásai mellett, a még elfogadható plazmaszintű, de nagyobb dózisok alkalmazásával szemben is. A kezelési irányelvek és a saját protokollunk szerint is a digitáliskezelés fő indikációja a pitvarfibrillációval járó krónikus keringési elégtelenség. Sinus rhythmushoz társult alacsony perctérfogattal járó keringési elégtelenségben az átmeneti ellenérvek után ismét elfogadott, hogy NYHA II–III. stádiumban a digoxin javítja a terhelhetőséget és csökkenti a morbiditást, főleg a súlyosabb fokú bal kamrai systolés diszfunkcióban.]

Orosz István dr.

## KÖNYVISMERTETÉSEK

**Sugáregészségtan**  
Szerkesztette: Köteles György  
Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2002.



Köteles György professzor által kiválóan szerkesztett *Sugáregészségtan* 363 oldal terjedelmű munka. Tizenhét fejezetből áll, melyhez Előszó, Bevezetés, Irodalom és Tárgymutató, valamint 112 ábra csatlakozik.

Az *Előszót* Ungváry György professzor írta. Gondolataiban kiemeli, hogy a kézikönyv hézagpótló mű, egyrészt a szakmai ismeretek magyar nyelven történő megismerési, kom-

munikációs lehetőségeinek hiányát pótolja, azáltal hogy szisztematikusan felépített ismereteket nyújt azoknak az orvosoknak, fizikusoknak, biológusoknak, higiénikusoknak, akik a sugáregészségügy napi feladatainak megoldásán fáradoznak, másrészt egy további nagyon fontos célt is szolgál azáltal, hogy korrekt ismereteket ad a múlt tragikus eseményeiről, mint a Hirosimát és Nagaszakit romba döntő atomcsapás következményeiről, valamint az 1986-os csernobili atomerőmű katasztrófának káros hatásairól. Kiemeli, hogy a lakosság félelmének legyőzését, a veszélyek minimalizálását, a sugár-, illetve a kémiai biztonság megfelelő színvonalának kidolgozását csakis a megfelelő ismeretek birtokában levő szakemberek segítségével lehet elérni.

A *Bevezetésben* Köteles professzor a sugáregészségtannak, mint orvosi diszciplínának az indokolását adja meg. Kifejti, hogy ilyen jellegű munka még magyar nyelven nem jelent meg. A sugáregészségtan alapját képező sugárbiológia tárgykörébe tartozóan is csak egy könyv látott napvilágot hazánkban, ez az 1963-ban Várterész Vilmos szerkesztésében kiadott könyv volt. Ez idő óta e tárgykörben számos ismeretanyag gyűlt össze, több különböző szintű sugárvédelmi tanfolyam szervezésére került sor, de a képzés és továbbképzés számára megfelelő írásos anyag csak szóróanyagosan állt rendelkezésre. E mű tehát tankönyv mindazok számára, akik

munkakörük miatt különböző szintű sugárvédelmi tanfolyamok elvégzésére kötelezettek, így pl. orvosok, közegészségügyi szakemberek, kórházi fizikusok, de a kötetből tájékozódhatnak mindazok, akik a sugárforrások alkalmazását kezdeményezik, irányítják, ellenőrzik.

Az 1. és 2. fejezetet Köteles György írta. Az *első fejezetben* megismerkedhetünk a sugáregészségtan tárgyával és helyével a tudományterületek rendszerében, továbbá a sugáregészségtan céljával, feladataival. A *második fejezetben* a sugárbiológia fontosabb mérőföldköveinek bemutatása történik, a röntgensugár felfedezésétől kezdődően (1895) napjainkig. A nagy géniuszok között olvashatjuk Lénárd Fülöp (1862–1947) fizikai Nobel-díjas pesti, majd később heidelbergi egyetemi tanár nevét is, aki a katódugrákra vonatkozó vizsgálataiért kapta a legmagasabb tudományos kitüntetést. Megtaláljuk itt továbbá azon hazai kutatóink neveit is, akik e területen nemcsak hazai, de nemzetközi elismerést is szereztek.

A *harmadik fejezetet* Kerekes Andor és Köteles György írta. Ionizáló sugárzások az ember környezetében címet viseli. A természetes eredetű sugárterhelés forrásaival, a táplálékkal felvett radioizotópok okozta sugárterheléssel, a radon sugárterheléssel, valamint a mesterséges sugárterhelés forrásaival foglalkozik. Különösen fontos az izotópok orvosi felhasználására vonatkozó rész, valamint az atomrobbantások okozta hatások leírása, továbbá a radioaktív hulladékok elhelyezésére vonatkozó ismeretek megadása.

A *negyedik fejezet* (Gaszó Lajos, Sáfárány Géza, Köteles György) az ionizáló sugárzás biológiai hatásait ismerteti pontos fizikai és kémiai, valamint molekulárbológiai szempontok alapján.



A klinikusok számára különösen fontos, hogy részletesen tárgyalja a sugárhatás következtében a biológiai rendszerekben kialakuló szabadgyök-képződést, ennek klinikai következményeit, az oxidatív stressz okozta károsodásokat, és ezek kivédésére szóba jövő terápiás lehetőségeket.

Az ötödik fejezetben (Köteles György) a sugárzás dózisa és a biológiai hatások jellege kerül megvitatásra, benne a rosszindulatú daganatképződés, az örökletes hatások és kockázatok kérdésköre. A hatodik fejezetben (Sáfrány Géza) a sugárhatás következtében kialakult daganatokra vonatkozó epidemiológiai adatok és molekulárbiológiai mechanizmusok bemutatását találjuk, jól szemléltetve, mi módon vezet az ionizáló sugárhatás DNS-károsodáshoz, majd a sejtek apoptosishoz. A hetedik és nyolcadik fejezet egyaránt Köteles György munkája, kifejtve a kis dózisos biológiai hatásait és a determinisztikus biológiai hatásokat a szövetek és szervek sugárérzékenységre, az akut és késői sugárbetegségekre. Megtaláljuk itt a sugárkárosodás okozta klinikai betegségek diagnosztizálására szolgáló módszereket is.

A kilencedik fejezetben (Horváth Győző) a helyi sugársérülések, elsősorban a bőrelváltozások leírása található, a tizedik fejezetben (Turai István) a személyi

sérülésekkel járó sugárbeszélgetések tanulságait olvashatjuk. Megtaláljuk a sugárbeszélgetések főbb típusait, azok okait, a megelőzés módozatait és a már bekövetkezett balesetek ellátása esetén szükséges teendőket.

A környezeti egészségügy kérdéseivel foglalkozik a 11. fejezet (Kerekes Andor). A környezeti egészségügy fogalmának megismerése mellett olyan gyakorlati szempontból hasznos ismereteket sajátíthatunk el, mint a környezetbe kibocsátott izotópok viselkedése, a radioizotópok terjedése a befogadó környezetben (levegőben, vízben), az emberi sugárterhelés meghatározása, a környezeti sugárzasi szintek és radioaktív anyag koncentrációk mérése. Lényeges része ennek a fejezetnek, hogy megismerjük a lakossági sugárterhelés csökkentésének lehetőségeit. Rövid beszámolót találunk a fejezetben a jelentősebb környezeti hatással járó nukleáris balesetekről, köztük a csernobili atomerőmű-baleset körülményeiről és hazai következményeiről.

A 12. fejezet (Bojtor Iván) a sugárvédelmi dozimetriával foglalkozik, a 13. fejezet (Köteles György) a sugárvédelem rendszerét mutatja be, a 14. fejezet (Pellet Sándor) pedig gyakorlati tanácsokat ad a radiológiai diagnosztika során a betegek sugárvédelmét illetően.

A 15. fejezet (Jánoki Győző) az izotópok orvosi alkalmazásáról, a 16. fejezet (Thuróczy György) a nem ionizáló elektromágneses sugárzások kérdésköréről szól. A 17. fejezet (Kerekes Andor, Bojtor Iván, Köteles György) a kézikönyv függelékeként címszavakat, hozzájuk tartozó magyarázatokat és jogszabályokat tartalmaz pontos irodalmi és jogi hivatkozásokkal.

Köteles professzor a Sugáregészség-tan kézikönyv szerkesztésével, annak számos fejezetének megírásával hiánypótló művet alkotott, személye és szerzőtársai magas színvonalon, aktuális irodalommal készítették el a különböző fejezeteket. A Sugáregészség-tan kézikönyv tetszetős külsője miatt a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatóját, Farkasvölgyi Frigyesné-t illeti elismerés. Mindezek alapján a könyvet különös figyelemmel ajánlom mindazoknak, akik munkájuk során bármilyen szintű sugáregészség-tannal foglalkozó továbbképzésre kötelezettek, így orvosoknak, közegészségügyi feladatokat ellátó szakembereknek, kórházi fizikusoknak, továbbá a téma iránt érdeklődő egyetemistáknak, sugárzásokkal foglalkozó elméleti és gyakorlati szakembereknek, de a művelt nagyközönség számára is.

Fehér János dr.

## HÍREK

A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya és a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság meghívja Önt és munkatársait az „Ötven éves az aldosteron: elméleti és klinikai kérdések 2003-ban” című szimpóziumra, amelyre a Magyar Tudományos Akadémia Kistermében, 2003. november 25-én 15 órai kezdettel kerül sor.

Üléselnök: Gláz Edit és Spät András

A szimpózium programja:  
A kálium ion aldosteron elválasztást serkentő hatásának mechanizmusa  
Spät András

K<sup>+</sup> csatornák szerepe a glomerulóza sejtmembrán potenciáljának szabályozásában

Enyedi Péter

Az angiotenzin II-hatás szabályozása receptor szinten

Hunyady László

Az aldosteron felfedezésének jelentősége a hipertónia gyógyítható formáinak felismerésében

Gláz Edit

A klinikai genetica eredményei az angiotenzin-aldosteron rendszer zavaraival járó betegségek patomechanizmusának megértésében

Rácz Károly

Aldosteron és szívelgtelenség

Farsang Csaba

### Meghívó

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) és a Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK) következő tudományos ülését 2003. október 27-én (hétfőn) 14<sup>30</sup> órakor tartja az ORFI Lukács Klubban.

Téma: Prof. Dr. Riskó Tibor köszöntése 80. születésnapján  
Minden érdeklődőt szívesen látunk.

Nyíregyháza mellett háziorvosi praxisjog eladó.

Érdeklődni lehet:

4403 Nyíregyháza 3. Pf. 34., vagy  
e-mail: praxiselado@freemail.hu

Budapesten a József körúton felnőtt háziorvosi praxisjog váratlan elhalálása miatt eladó.

Telefon: 466-9234

(06-20) 951-8090

(06-30) 600-9743

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 1800. oldalán megjelent (CXXXVIII. sorozat) OH-QUIZ-re 1 helyes megfejtés érkezett, beküldője Sefcsukné dr. Grézi Katalin (Géderlak). Szívvel gratulálunk, nyereményét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.



## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**A BIOGAL Gyógyszergyár Rt.** (a TEVA Pharmaceutical Ltd. csoport tagja) Kutatási Igazgatósága Gyógyszerbiztonsági Osztályára gyógyszerbiztonsági munkatársat keres.

Fő feladatok:

– a cég által forgalmazott készítmények mellékhatásainak vizsgálata, elemzése,  
– gyógyszerbiztonsági jelentések készítése

Elvárások:

– általános orvostudományi egyetemi végzettség,  
– 5 éves gyakorló orvosi tevékenység,  
– legalább középfokú szakmai angol nyelvtudás,  
– felhasználói szintű számítógépes ismeret (Word, Excel, Adatbázisok, Lotus Notes, PowerPoint, Internet),  
– precíz, önálló munkavégzés és megbízhatóság,  
– jó kommunikációs- és szervező-készség

Előnyt jelent:

– belgyógyász vagy háziorvosi gyakorlat,  
– gyógyszeripari gyakorlat,  
– gyógyszerbiztonsági adatok (mellékhatás) elemzésében és a termékenykedélyeztetésben való jártasság,  
– gyógyszerbiztonsági területen eltöltött idő,  
– gyógyszerhatástani ismeretek

A pályázatokat magyar és angol nyelvű szakmai önéletrajzzal és a bizonyítványmásolatokkal együtt 2003. október 31-ig kérjük eljuttatni a következő címre:

Biogal Gyógyszergyár Rt.

Humán Erőforrás Osztály

Kálmánczhey Nóra

4042 Debrecen, Pallagi út 13.

e-mail: nora.kalmanczhey@biogal.hu

**A BIOGAL Gyógyszergyár Rt.** (a TEVA Pharmaceutical Ltd. csoport tagja) Kutatási Igazgatósága Orvostudományi Osztályára gyógyszervizsgálati monitor munkatársat keres.

Fő feladatok:

– a cég klinikai vizsgálatában lévő, fejlesztés alatt álló készítmények monitorozási feladatainak ellátása a GCP előírásai szerint

– klinikai gyógyszervizsgálatok előkészítése, a monitorozás során szakmai dokumentációs munka

Elvárások:

– általános orvostudományi egyetemi végzettség,

– középfokú szakmai angol nyelvtudás,

– felhasználói szintű számítógépes ismeret (Word, Excel, Lotus Notes, Internet),

– precíz, önálló munkavégzés és megbízhatóság,

– korrekt kommunikációs adottság és szervezőkészség

Előnyt jelent:

– klinikai farmakológiai szakképesítés,

– klinikai gyógyszervizsgálat terén szerzett gyakorlat,

– gyógyszerhatástani ismeretek

A pályázatokat magyar és angol nyelvű szakmai önéletrajzzal és a bizonyítványmásolatokkal együtt

2003. október 31-ig kérjük eljuttatni a következő címre:

Biogal Gyógyszergyár Rt.

Humán Erőforrás Osztály

Kálmánczhey Nóra

4042 Debrecen, Pallagi út 13.

e-mail: nora.kalmanczhey@biogal.hu

**XVI. kerületi Szakrendelő röntgen szakorvost** keres hasi ultrahangos jártassággal. Lehet nyugdíjas is.

Érdeklődni lehet: a 407-0001 telefonszámon *Dr. Várkonyi Ákos* intézményvezető főorvosnál a Jókai u. 3. alatt található szakrendelőben.

**A Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet az alábbi szakmákban a kórház különböző osztályaira:

– *radiológus* (lakás megbeszélés tárgyát képezi),

– *radiológus, CT, MR jártasság* (kiemelt bérezéssel, lakás megbeszélés tárgyát képezi),

– *neonatólógus* (kiemelt bérezéssel, lakbértámogatással),

– *fül-orr-gégész,*

– *laboratóriumi szakorvos,*

– *kardiológus* (belgyógyászati szakvizsga előtt álló pályázók részére második szakvizsga lehetőségét biztosítjuk, lakás megbeszélés tárgyát képezi),

– *pszichiáter,*

– *traumatológus,*

– *klinikai onkológus* – osztályos orvos (kiemelt bérezéssel, lakbértámogatással),

– *klinikai onkológus* – rendelőintézeti álláshelyre.

Keresünk még *gyógyszerész, pszichológus* és *vegyszermunkatársakat* is.

A meghirdetett álláshelyekkel, bérezéssel, lakáslehetőséggel kapcsolatban részletes információt *dr. Kószeg Gábor* orvos-igazgatótól lehet kérni a (06-36) 410-313-as telefonszámon. A pályázatokat *dr. Kovács József* főigazgató címére kérjük benyújtani (3301 Eger I, Pf. 15.).

**A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet**

(1125 Budapest, Diós árok 1–3.) kórházi orvos igazgatója pályázatot hirdet orvosi állásra az *Idegsebészeti Osztályon idegsebész* vagy *ideggyógyász* vagy *intenzív szakorvos* képzettséggel.

Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakképesítés

Pályázat benyújtása: a Humánpolitikai Osztályra, a kórház fenti címére

Betölthetőség: azonnal

Bérezés: megegyezés szerint

Érdeklődni lehet: *Dr. Julow Jenő* osztályvezető főorvosnál a 458-4538 telefonszámon

**Az Országos Sportegészségügyi Intézet** (1123 Budapest, Alkotás u. 48.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *sportbelgyógyászati szakrendelésre orvosi állásra*.

Feltételek: orvosi diploma, belgyógyász szakvizsga, 5 éves gyakorlat.

Csatolandó: erkölcsi bizonyítvány, önéletrajz, diploma fénymásolata, szakvizsgabizonyítvány fénymásolata, MOK tagság igazolásáról fénymásolat.

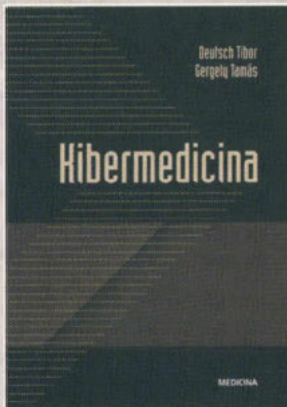
Pályázati határidő: 15 nap.



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

## Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni. A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

A címben szereplő „kiber” előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraihoz hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképeségét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.

A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képletet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

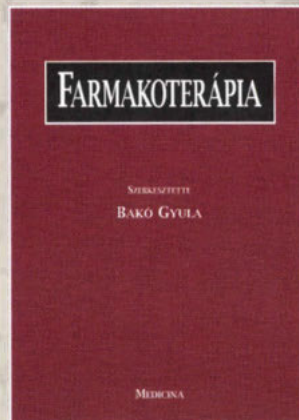
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 308 oldal Bolti ár: 2200 Ft

## Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza. Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmodulációs kezelési módokat, a hiperlipidémiákban alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követhető farmakoterápiás elveket fogja át. Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 450 oldal Bolti ár: 5200 Ft



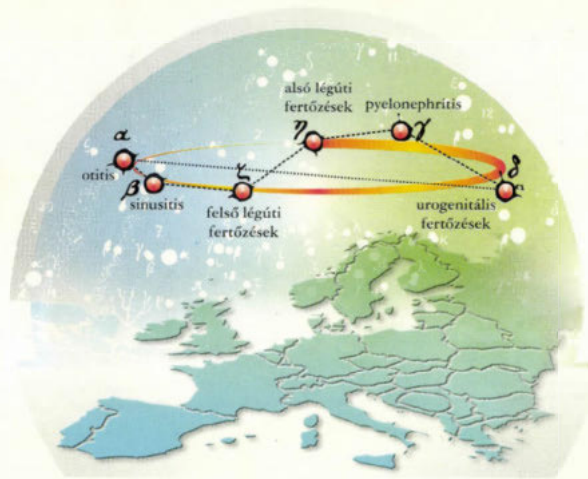
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

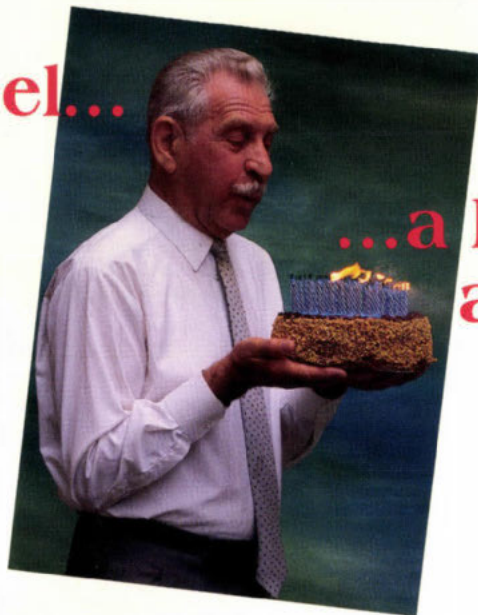




**Suprax**<sup>®</sup>  
*c e f i x i m* 200 mg filmtableta — 100 mg/5ml szuszpenzió

**Európa kedvelt  
cephalosporinja**

**Fújja el...**



**...a krónikus bronchitis  
akut exacerbációját!**

•  
kiemelkedő aktivitás a *Haemophilus influenzae* ellen

•  
gyógyszerinterakció nem ismert

•  
napi egyszeri adagolás



**RICHTER GEDEON RT.**

**Fujisawa**

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

**144. évfolyam, 42. szám**

**2003. október 19.**

**560 Ft**

Új lehetőségek a systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésére ..... 2053

## DIAGNOSZTIKAI KÉRDÉSEK

A CT- és az MR-vizsgálat szerepe az orrgaratdaganatok terjedésének kimutatásában ..... 2065

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A króm(III)ion fokozza a glukóz hasznosulását 2-es típusú diabetes mellitusban ..... 2073

## KAZUISZTIKA

Agyvérzést követő T-hullám alternans és torsade de pointes kamrai tachycardia ..... 2077

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

A szájjüregi candidiasis kezelése ..... 2081

A phaeochromocytoma kezelése ..... 2083

## HORUS

Riskó Tibor professzor 80 éves ..... 2085

## AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A csecsemőkori decompositio pathogenesisise ..... 2089

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK ..... 2091

HÍREK ..... 2095



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**



# EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

*Közgyógyellátottaknak  
térítésmentes!*



**HOSSZÚ TÁVON IS HATÉKONY!**



**RICHTER GEDEON RT.**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

Farsang Cs.: A hypertonia kézikönyve Medintel Könyvkiadó, 2002.



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 42. szám – 2003. október 19.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by  
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,  
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

Gulácsi László dr., Jermendy György dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),  
P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Toronto), M. R. Graczyński dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen),  
L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levél cím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.  
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,  
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon  
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú  
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,  
negyedévre 6 000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002





# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 42. szám – 2003. október 19.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 19., 2003. Volume 144. No. 42.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

## Új lehetőségek a systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésére

Andréka Péter dr., Nádházi Zoltán dr.,  
Vándor László dr., Takács Eszter, Szánthó Gergely dr.,  
Kónya László dr., Tulassay Zsolt dr. 2053

## DIAGNOSZTIKAI KÉRDÉSEK

A CT- és az MR-vizsgálat szerepe  
az orrgaratdaganatok terjedésének kimutatásában  
Gődény Mária dr., Lengyel Erzsébet dr.,  
Polony István dr., Ésik Olga dr.,  
Somogyi András dr., Remenár Éva dr.,  
Németh György dr., Kásler Miklós dr. 2065

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A króm(III)ion fokozza a glukóz hasznosulását  
2-es típusú diabetes mellitusban  
Keszthelyi Zsuzsa dr., Past Tibor dr., Koltai Katalin dr.,  
Szabó Levente dr., Mózsik Gyula dr. 2073

## KAZUISZTIKA

Agyvérzést követő T-hullám alternans  
és torsade de pointes kamrai tachycardia  
Tomcsányi János dr., Somló Miklós dr.,  
Frész Tamás dr., Beck Katalin dr. 2077

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

A szájüregi candidiasis kezelése  
Bánóczy Jolán dr., Dombi Csaba dr. 2081

A phaeochromocytoma kezelése  
Tóth Miklós dr. 2083

## HORUS

Riskó Tibor professzor 80 éves  
Bellyei Árpád dr. 2085

## AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A csecsemőkori decompositio pathogenesis  
Kommentár: Cserháti Endre dr. 2089

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2091

HÍREK 2095

PÁLYÁZATI HIRDETÉMÉNYEK 2096

## New medical therapies for the treatment of systolic heart failure

Andréka, P., Nádházi, Z., Vándor, L., Takács, E.,  
Szánthó, G., Kónya, L., Tulassay, Zs. 2053

## QUESTIONS OF DIAGNOSTICS

Role of CT and MR examinations in the evaluation  
of nasopharyngeal tumors  
Gődény, M., Lengyel, E., Polony, I., Ésik, O.,  
Somogyi, A., Remenár, É., Németh, Gy., Kásler, M. 2065

## ORIGINAL ARTICLES

Chromium (III) ion enhances the usefulness  
of glucose in type 2 diabetes mellitus  
Keszthelyi, Zs., Past, T., Koltai, K.,  
Szabó, L., Mózsik, G. 2073

## CASE REPORTS

T-wave alternans and torsade de pointes  
ventricular tachycardia in a patient  
with intracerebral hemorrhage  
Tomcsányi, J., Somló, M., Frész, T., Beck, K. 2077

## EVERYDAY PRACTICE

Treatment of oral candidiasis  
Bánóczy, J., Dombi, Cs. 2081

Treatment of phaeochromocytoma  
Tóth, M. 2083

## HORUS

Professzor Tibor Riskó 80 years old  
Bellyei, Á. 2085

## HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

Pathogenesis of decomposition in infancy  
Commentary: Cserháti, E. 2089

FROM THE LITERATURE 2091

NEWS 2095





Sokan ragaszkodnak  
hozzá, mert...

HU 703

AstraZeneca 

Betaloc® ZOK 

AstraZeneca Kft., H-2045 Törökbálint, Park u. 3.  
Tel.: (06-23) 517-300, Fax: (06-23) 517-457 [www.astrazeneca.hu](http://www.astrazeneca.hu)



# ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

**A folyóirat célja.** Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetések közül a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetések, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útműtató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

**Kéziratok:** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajzolt ábrák, táblázatok, grafikonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (\*.tiff, \*.eps, \*.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (\*.doc, \*.rtf, \*.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

A kézirat tartalmazza: 1. címodalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalton sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve – az utolsó szerző neve előtt „és”, a szerzők munkahelye (feltüntetve a város is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2-3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

„Bevezetés”, „Célkitűzés”, „Módszer”, „Eredmények” és „Következtetések” lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kézirathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségtudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámmal az értékek törteként való megadását és a százalék-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés részt legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (1800 karakter) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábécésorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

*Bajusz, S.*: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

*Casolaro, M. A., Fells, G., Wewers, M. és mtsai*: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015-2023.

*Rónai P., Daubner K.*: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293-2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott számnak zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

**Kémiai nevek és rövidítések.** Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer” fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

**Ortográfia.** A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útműtátnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

**Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.**



# Új lehetőségek a systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésére

Andréka Péter dr.<sup>1</sup>, Nádházi Zoltán dr.<sup>1</sup>, Vándor László dr.<sup>2</sup>, Takács Eszter<sup>3</sup>, Szánthó Gergely dr.<sup>1</sup>, Kónya László dr.<sup>1</sup>, Tulassay Zsolt dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)<sup>1</sup>

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (igazgató: Nyári Ildikó dr.)<sup>2</sup>  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V. évfolyam<sup>3</sup>

A szívelégtelenségre a nátrium- és folyadékretenció, a fokozott szimpatikus aktivitás, a paraszimpatikus aktivitás csökkenése, a vasoconstrictor aktiváció és a citokinszint emelkedése jellemző. A betegség új kezelési lehetőségei a neurohormonális aktiváció kontrollálását és a bal kamrai diszfunkció progressziójának csökkentését célozzák meg. A nesiritid (humán B típusú natriureticus peptid) egy, az utóbbi időben kifejlesztett, új vasodilatator, amit eddig kb. 1000 betegnél alkalmaztak számos klinikai vizsgálat keretében. A gyógyszer csökkenti a pulmonalis kapilláris éknyomást, a szisztémás vasculáris rezisztenciát, a jobb pitvari középnyomást és a pulmonalis artériás nyomást, ezáltal javítja a szívindexet, a verőtérfogatot és a szívelégtelenség tüneteit. Számos endothelinreceptor-antagonista áll a fejlesztés különböző stádiumaiban. A korai klinikai vizsgálatok jótékony cardiovascularis hemodinamikai hatásairól számolnak be. A szívelégtelenség kezelésére használható egyéb, ígéretes szerek a kalciumérzékenyítők, a neutrális endopeptidáz és vasozeptidáz inhibitorok, az aldosteronreceptor-antagonisták, a vazopresszinantagonisták és a citokinininhibitorok.

**Kulcsszavak:** szívelégtelenség, natriureticus peptid, endothelin, kalciumérzékenyítő, neutrális endopeptidáz inhibitor, vasozeptidáz inhibitor, aldosteronreceptor-antagonista, vazopresszin antagonist, citokinin inhibitor

**New medical therapies for the treatment of systolic heart failure.** Heart failure is characterized by sodium and fluid retention, sympathetic overactivation, parasympathetic withdrawal, vasoconstrictor activation and cytokine elevation. New therapies for heart failure attempt to control neurohormonal activation and limit progressive left ventricular dysfunction. Nesiritide (human B-type natriuretic peptide) is a recently approved new vasodilator that has been given to almost 1000 patients in numerous clinical investigations, it belongs to a new class of heart failure drugs known as natriuretic peptides. Nesiritide decreases pulmonary capillary wedge pressure, systemic vascular resistance, mean right atrial pressure and pulmonary artery pressure, while improving cardiac index, stroke volume and heart failure symptoms. Many endothelin receptor antagonists are in various stages of development. Early clinical studies have demonstrated beneficial cardiovascular hemodynamic effects. Other new drugs for heart failure also include calcium sensitizers, neutral endopeptidase and vasozeptidase inhibitors, aldosteron receptor antagonists, vasopressin antagonists and cytokine inhibitors. All are being actively investigated and many show significant promise as beneficial therapies in the treatment of heart failure.

**Key words:** heart failure, natriuretic peptide, endothelin, calcium sensitizer, neutral endopeptidase inhibitor, vasozeptidase inhibitor, aldosteron receptor antagonist, vasopressin antagonist, cytokine inhibitor

A systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében élesen elkülönül egymástól az előrehaladott, dekompenzált és a krónikus, kompenzált forma kezelése. Az első esetben a terápia célja a beteg állapotának stabilizálása, az életfontosságú szervek perfúziójának fenntartása, a töltőnyomás csökkentése és a

krónikus terápia lassú, fokozatos beállításának megkezdése. Ezzel szemben a második esetben a túlélés meghosszabbítására valamint a tünetek és a későbbi hospitalizációs szükséglet csökkentésére törekszünk.

A systolés diszfunkcióban illetve systolés szívelégtelenségben szenvedő betegek jelenleg ajánlott terápiaja a következő gyógyszereket tartalmazza: 1. ACE-gátlók; 2.  $\beta$ -adrenerg blokkolók; 3. diuretikumok; 4. digitális; 5. aldosteron antagonisták; 6. ARB-k; 7. hidralazin + isosorbid dinitrát; 8. pozitív inotrop szerek. Ezen szerek jótékony hatása ellenére a szívelégtelenség továbbra is magas halálozási aránnyal járó kórkép. A szívét ért kezdeti károsodás mértéke lehet viszonylag kicsi (pl. kis kiterjedésű myocardialis infarktus), idővel azonban súlyos rosszabbodás léphet fel a kamrafunkcióban, ami progresszív keringési elégtelenséghez vezet. Ennek progresszív funkcióromlásnak a megelőzése, illetve lassítása áll a szívelégtelenség kutatásának és a gyógyszerfejlesztés előterében.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

**Rövidítések:** ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; EF = ejekciós frakció; NYHA = New York Heart Association; BNP = B típusú natriureticus peptid; FDA = Food and Drug Administration; PCWP = pulmonalis kapilláris éknyomás; SVR = szisztémás vaszkuláris rezisztencia; RAP = jobb pitvari középnyomás; PAP = pulmonalis artériás nyomás; CI = szívindex; SVI = verőtérfogató index; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis faktor- $\alpha$ ; IL = interleukin; ET = endothelin; PVR = pulmonalis vaszkuláris rezisztencia; PD = foszfodiészteráz; ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; NEP = neutrális endopeptidáz



## Jelenleg ajánlott kezelés

Az ACE-inhibitorok első vonalbeli szerként ajánlottak már a tünetmentes, csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval (EF < 40%) rendelkező betegek kezelésére (NYHA I.). Az ACE-gátlás szignifikánsan javítja a túlélést és a tüneteket, valamint csökkenti a hospitalizáció szükségességét bal kamrai systolés diszfunkció talaján kialakult NYHA II–IV. funkcionális stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek-nél is.

A CONSENSUS és a SOLVD vizsgálatok a mortalitás 16–40%-ig terjedő csökkenését, a hospitalizációs időszak rövidülését és a tünetek javulását mutatták. Az AIRE vizsgálat az ösztörtalitás 27%-os csökkenését igazolta. A SAVE vizsgálatban javult a túlélés, a cardiovascularis halálozás és csökkent az ismétlődő myocardialis infarctus gyakorisága. Az ACE-gátlók jótékony hatása független volt a kortól, nemtől, illetve a szívelégtelenség egyéb gyógyszeres kezelésétől és a kiindulási bal kamra elégtelenség mindegyik fokánál mutatkozott. Az ACE-gátlók javították a funkcionális státust és lassították a bal kamra funkció további romlását.

A kezelés során az ACE-gátlókat mindig a nagy, kontrollált vizsgálatokban megadott céldózisokhoz javasolt titrálni, és nem a tüneti javuláshoz (1. táblázat). A mellékhatások (pl. köhögés, hyperkalaemia, veseelégtelenség, hypotensio) korlátozhatják ezen szerek alkalmazását, bár abszolút kontraindikációt csak a bilaterális veseartéria szűkület és az ACE-gátló okozta angioedema jelent.

1. táblázat: ACE-gátlók dózisa a nagy, kontrollált tanulmányokban

Vizsgálat	Gyógyszer	Céldózis	Átlagos napi
Consensus	Enalapril	20 mg/nap	18,4 mg
V-Heft II	Enalapril	10 mg/nap	15,0 mg
SOLVD	Enalapril	10 mg/nap	16,6 mg
ATLAS	Lisinopril	Magas dózis: Alacsony dózis:	32,5–35 mg 2,5–5 mg
SAVE	Captopril	50 mg/nap	–
AIRE	Ramipril	5 mg/nap	–

A  $\beta$ -adrenergblokkolók – kontraindikáció hiányában – szintén minden systolés diszfunkcióban és systolés szívelégtelenségben szenvedő betegnél ajánlottak, tekintet nélkül az etiológiára és a súlyosságra. Hatásuk bifázisos lehet, egy esetleges kezdeti állapotromlás utáni hosszú távú javulással. Következésképpen a  $\beta$ -receptor-blokkoló terápia bevezetésének szigorú ellenőrzés alatt kell megtörténnie alacsony kezdődózással, amely lassan emelendő a nagy klinikai vizsgálatok által meghatározott céldózisig (2. táblázat). Mivel ezekben a tanulmányokban a  $\beta$ -adrenergblokkolókat minden esetben ACE-gátlókkal együtt alkalmazták és jótékony hatásukat így sikerült kimutatni, helyesen akkor járunk el, ha mi is így teszünk.

2. táblázat:  $\beta$ -adrenergblokkolók dózisa a nagy, kontrollált tanulmányokban

Vizsgálat	Gyógyszer	Céldózis
CIBIS-I	Bisoprolol	5 mg/nap
CIBIS-II	Bisoprolol	10 mg/nap
MERIT-HF	Metoprolol	200 mg/nap
US Carvedilol Study	Carvedilol	50 mg/nap
COPERNICUS	Carvedilol	50 mg/nap

A CIBIS-II vizsgálat a bisoprololt, a MERIT-HF vizsgálat a retard hatású metoprololt használta, és mindkettő 34%-os ösztörtalitätsökkenést mutatott. Emellett a MERIT-HF vizsgálat javulást talált a NYHA stádiumban és csökkent a hospitalizációs igény is. A U.S. Carvedilol Study és az Australia/New Zealand Heart Failure Study az ösztörtalitás, a cardiovascularis mortalitás, a hirtelen halál és a szívelégtelenség progressziója következtében bekövetkező halálozás csökkenését mutatta a carvedilol vizsgálata során. A COPERNICUS tanulmány ezeket a kedvező hatásokat súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeken is demonstrálta. A CAPRICORN vizsgálat azt mutatta, hogy bal kamrai systolés diszfunkcióval szövődött akut myocardialis infarctusban a carvedilol (minimum 48 órás ACE-gátló kezelés mellett) jelentősen csökkentette az ösztörtalitást. A cardiovascularis mortalitás és a nem halálos myocardialis infarctus szintén csökkent a carvedilol terápia mellett. Jelenleg még nem tudjuk megmondani, hogy az eddig vizsgált és hatékonyan talált három  $\beta$ -adrenergblokkoló (retard metoprolol, bisoprolol, carvedilol) közül melyik hatása mülja felül a többiét a systolés szívelégtelenség kezelésében. Erre a kérdésre talán a COMET vizsgálat ad majd választ, ahol a metoprolol és a carvedilol hatását hasonlítják össze.

A diuretikumok vízretencióval járó szívelégtelenség kezelésére javasoltak. A keringő vértérfogat csökkentésével hatékonyan befolyásolják a szívben a bal kamrai töltőnyomást és ezzel együtt a fal feszülést, a pulmonalis oedémát, valamint a perifériás pangást. Összességében ezek a hatások előnyösek, azonban a plazmatérfogat csökkenése aktiválhatja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert és a szimpatikus idegrendszert is. Mindez paradox módon további só- és vízretenciót okoz, ami kedvezőtlen hemodinamikai hatásokkal jár. Ez a folyamat végső soron a szívelégtelenségben bekövetkező remodeling romlásához vezethet. Ebből kifolyólag nem javasolt a diuretikumokat monoterápiában alkalmazni a szívelégtelenség kezelésére, csak ACE-gátlókkal és  $\beta$ -adrenerg blokkolókkal együtt. Enyhe szívelégtelenség kezelhető tiazidokkal, de csökkent renalis perfúzió esetén előnyben részesítendő a kacsdiuretikumok, amelyek hatékonyabban növelik a nátriumürítést és ezzel a vizelet mennyiségét. Diuretikumrezisztencia kialakulása esetén gyakran hatásos a különböző nephronszegegmenteken ható szerek kombinációja (pl. tiazid kacsdiuretikummal).

Az aldoszteronantagonizmus javítja a túlélést és a morbiditást olyan előrehaladott stádiumban lévő szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA III–IV.) esetében, akik ACE-gátlót,  $\beta$ -adrenergblokkolót és egyéb diuretikumot már kapnak. A keringésben lévő aldoszteronszintet az ACE-gátlók általában elégtelenül csökkentik. A RALES vizsgálat azt mu-



tatta, hogy alacsony dóziszú spironolaktont (12,5–50 mg) ACE-gátlókkal és kacsdiuretikumokkal együtt adva 30%-kal csökkent az ösztörtalitás, 35%-kal csökkent a szívélgtelenség miatti hospitalizáció, és javultak a szívélgtelenség tünete.

Az ELITE II vizsgálatban az ARB losartan nem bizonyult jobbnak a mortalitás csökkentése szempontjából az ACE-gátlóknál, bár kevesebb volt a mellékhatása. A Val-HeFT vizsgálat az ARB valsartant hasonlította össze az ACE-gátlókat és  $\beta$ -receptor-blokkolókat is tartalmazó standard terápiával, és nem talált szignifikáns különbséget az ösztörtalításban. A CHARM study egy folyamatban lévő kutatás a candesartan ACE-gátlókkal együttes, illetve ACE-gátlók nélkül kifejtett hatásának vizsgálatára tünetes szívélgtelenségben szenvedő betegeknél. A már befejezett vizsgálatokon alapuló terápiás ajánlások jelenleg csak abban az esetben javasolják az ARB-k alkalmazását szívélgtelenségben, ha az ACE-gátlók használata valami miatt nem lehetséges (túlérzékenység, köhögés, angiooedema).

Az ARB-k és  $\beta$ -adrenerg-blokkolók együttes adásának biztonságosságáról még nem rendelkezünk elég adattal. Az ELITE II tanulmányban a losartan és  $\beta$ -adrenerg-blokkoló kombinációja rosszabb eredményre vezetett, mint a captopril és  $\beta$ -adrenerg-blokkolók együttes adása. A Val-HeFT vizsgálatból kiderült, hogy az ACE-gátló, ARB és  $\beta$ -adrenerg-blokkoló kombinálása magasabb mortalitással járt, mint az ACE-gátló és  $\beta$ -adrenerg-blokkoló együtt. Az ACE-gátlók és ARB-k kombinálása  $\beta$ -adrenerg-blokkolóval szembeni intolerancia esetén javasolt.

A *szívglikozidok* szívélgtelenségben pitvarfibrilláció fennállása esetén javasoltak a kamrafrekvencia csökkentésére. Synusrhythmus esetén a digitális a klinikai státus javítására ajánlott olyan betegeknél, akiknél a bal kamrai systolés diszfunkció következtében perzisztálnak a szívélgtelenség tünete az alkalmazott ACE-gátló,  $\beta$ -adrenerg-blokkoló és diuretikum terápia ellenére. A DIG tanulmányban a digoxinkezelés az ösztörtalítást nem befolyásolta, de szignifikánsan csökkent a szívélgtelenség súlyosbodása miatti hospitalizációs igényt.

A *direkt értágító kezelés* szívélgtelenségben a megromlott hemodinamikai helyzet javítása és a szív terhelésének csökkentése útján fejt ki kedvező hatását.

A VHeFT-I tanulmányban a hydralazin és isosorbid dinitrát kombinációja a bal kamrai systolés funkció javulását és a mortalitás 36%-os csökkenését eredményezte a placebokezeléshez képest. A VHeFT-II vizsgálatban a hydralazin és isosorbid dinitrát kombinációját hasonlították össze enalaprilal. A kétéves követési időszak végén az enalapril csoportban a mortalitás 28%-kal alacsonyabb volt, mint a hydralazin + isosorbid dinitrát csoportban, míg a klinikai állapotot a direkt vasodilatátorok befolyásolták kedvezőbben.

A jelenlegi ajánlások szerint a direkt értágítók szívélgtelenségben csak második vonalbeli kezelésként, ACE-gátló,  $\beta$ -adrenerg-blokkoló, diuretikum és esetleg digitális mellett, használhatók. Szerepük csak ACE-gátló és ARB együttes alkalmazhatatlansága esetén nő meg.

Pozitív inotrop szerek (dopamin, dobutamin, noradrenalin) adása csak rövid ideig javasolt előrehaladott, dekompenzált systolés szívélgtelenség kórházi kezelésében, mert a tünetek csökkentése és a hemodinamikai státus javítása mellett tartós alkalmazásuk fokozhatja a mortalitást. Ennek valószínűleg az intracelluláris kalciumszint emelése lehet az oka, ami tachycardiát okoz és fokozza az arrhythmia hajlamot (21, 22, 35).

## Új utak

A választható terápiás lehetőségek növekvő száma ellenére a systolés szívélgtelenségben szenvedő betegek egy bizonyos részénél a legjobb konvencionális orvosi terápia (ACE-gátlók,  $\beta$ -adrenerg-blokkolók, diuretikumok, digitális, aldosteron antagonisták, angiotenzinreceptor-antagonisták, hydralazin + isosorbid dinitrát) sem tudja biztosítani a nyugalmi panaszmentességet. Ezek a betegek kórházi ellátást és parenteralisan alkalmazott pozitív inotrop szereket (dopamin, dobutamin, noradrenalin) is igényelnek a parenterális diuretikum és vasodilatátor kezelése mellett. Ezek a pozitív inotrop szerek azonban korántsem tekinthetők ideális gyógyszereknek, mert tartós alkalmazásuk növelheti a mortalitást. Ezért vált szükségessé olyan újabb gyógyszerek kifejlesztése, amelyekkel a súlyos, dekompenzált, a konvencionális per os gyógyszerekre nem reagáló, systolés szívélgtelenség is biztonságosan kezelhető.

Számos új gyógyszer csoport áll klinikai fejlesztés alatt: nátriuretikus peptid, endothelinantagonisták, foszfodiészterázinhibitorok, kalciumérzékenyítők, neutrális endopeptidáz és vasopeptidázinhibitorok, vazopresszinantagonisták, aldosteronreceptor-antagonisták és citokininhibitorok (3. táblázat).

### 3. táblázat: Klinikai fejlesztés alatt álló új gyógyszer csoportok a systolés szívélgtelenség kezelésére

Nátriuretikus peptid  
Endothelinantagonisták  
Foszfodiészterázinhibitorok  
Kalciumérzékenyítők  
Neutrális endopeptidáz inhibitorok  
Vasopeptidázinhibitorok  
Vazopresszinantagonisták  
Aldosteronreceptor-antagonisták  
Citokininhibitorok

### Nátriuretikus peptid

A humán B típusú nátriuretikus peptid (BNP) egy 32 aminosavból álló endogén polipeptid hormon, amely döntően a kamrában termelődik (48) a kamrafal feszülésére (nyomás- vagy volumen-túlterhelés) adott válasz során. Plazmaszintje alapján véve a kamrai túlterhelésre adott válaszként fokozódik a szívélgtelenség különböző formáiban, így a BNP mérése a szérumban hozzásegíthet a szívélgtelenség diagnózisá-



nak felállításához. A BNP plazmakoncentrációja szoros korrelál továbbá a betegség súlyosságát jelző számos klinikai és hemodinamikai paraméterrel (5). A szívelégtelenség szabályozásában a BNP a szív terhelmentesítését szolgálja natriureticus és vasodilatátor tulajdonságai révén (5). Ezen natriureticus és vasorelaxans hatások mellett a BNP gátló hatást fejt ki a szimpatikus aktivitásra is (5).

A rekombináns BNP a *nesiritid* generikus nevet kapta. Az Egyesült Államokban Natrecor (Scios Inc., Sunnyvale, CA, USA) néven használatát nemrég engedélyezte az FDA a súlyos systolés szívelégtelenség kezelésére. A nesiritid a vasodilatátor tulajdonságú szerek egy új csoportját képviseli; nincs inotrop hatása, nem gátolja a foszfodiészteráz utat, nincs kapcsolatban az emelkedett cAMP-szinttel és a  $\beta$ -adrenerg-receptoroktól függetlenül hat.

A nesiritiddel végzett kezdeti vizsgálatok bolus adagokkal (8), illetve folyamatos infúziókkal (27) történtek. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy az intravénás nesiritid NYHA II–IV. stádiumú betegekben csökkentette a PCWP-t, a szisztémás vasculáris SVR-t, a RAP-t és a PAP-t, míg növelte a CI-t és a SVI-t. Ezek az előnyös hatások általában az első órában jelentkeztek, és minimum 48 órán keresztül fennmaradtak a dózis emelése nélkül. A szívfrekvencia nem emelkedett, a plazmában a noradrenalin- és aldosteronszintek csökkentek. Az alacsonyabb artériás középnyomás ellenére a vese vérátáramlása és a glomeruláris filtráció végig megtartott volt, míg a vizelet- és a nátrium kiválasztás fokozódott.

Egy hatékonysági vizsgálatban mind 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus + hatórás 0,015  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nesiritid infúzió adásakor, mind pedig 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus + 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infúzió adásakor gyors javulás jelentkezett a NYHA III. és IV. stádiumú betegek tüneteiben és hemodinamikai paramétereiben (1). A plazma aldosteron szintje mindkét dózis esetén szignifikánsan csökkent, míg a placebo csoportban emelkedett. A plazma noradrenalin szintje nem változott egyik csoportban sem. Az átlagos vizeletürítés szintén szignifikánsan fokozódott a nesiritid csoportokban.

Egy multicentrikus összehasonlító vizsgálat 305 beteget randomizáltan 3 csoportba osztott: egy nyílt, standard terápiájú csoportba, ahol a kezelőorvos határozta meg az intravénás alkalmazott gyógyszert, vagy két kettős vak nesiritid dózisú csoport egyikébe, ahol 7 napon keresztül 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus + 0,015  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infúziót, illetve 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus + 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infúziót kaptak a betegek (11). A standard gyógyszer kiválasztását és dozirozását, a kísérő gyógyszerek és a parenteralis terápia hosszának meghatározását a vizsgáló végezte. A hemodinamikai monitorozás nem volt követelmény. Hat órával a beadás után mindkét nesiritid dózis esetén szignifikáns javulás jelentkezett az általános klinikai állapotban, a dyspnoeaban és a kifáradásos tünetekben. Míg a dobutaminhoz nagyobb mértékben társult kamrai tachycardia és szívmegeállás, mint a nesiritidhez, az utóbbi esetében gyakrabban jelentkezett dóziszfüggő hypotensio. Emellett a teljes intravénás vazoaktív terápia átlagos időtartama rövidebb volt a nesiritid csoportban és csökkent a hospitalizáció időtartama is.

A PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Nesiritide Therapy) vizsgálatban 246 NYHA III. és IV. stádiumú szívelégtelenségbe szenvedő beteg kapott dobutamint (dózis  $\geq 5$

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) vagy a két nesiritid dózis egyikét (0,015  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  vagy 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infúzió) (16). A betegről Holter-felvétel készült a gyógyszeres terápia megkezdését közvetlenül megelőző 24 órában (kezelés nélküli felvétel), illetve a gyógyszeres terápia megkezdését követő 24. órában (kezelési felvétel). A felvételek analízise azt mutatta, hogy a dobutamin szignifikáns proarhythmiás hatással rendelkezett (kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia), ezzel szemben a kamrai extrasystolék száma csökkent a nesiritid esetében. Mind a dobutamin, mind a nesiritid hatására megközelítőleg 75%-kal javult a betegek általános klinikai állapota a kezelés első 24 órájában. Hypotensio volt a nesiritiddel kapcsolatos leggyakoribb mellékhatás. A két vizsgálat összehasonlító eredményei azt mutatják, hogy a kisebb dózisú nesiritid esetében 6 hónappal javult a túlélés a dobutamin csoporthoz képest.

A betegek egy 82 fős alcocsoportjánál megmérték az endothelin-1, a noradrenalin, a TNF- $\alpha$  és az IL-6 plazmaszintjét közvetlenül a vizsgálandó szer beadása előtt, és a kezelés megkezdése után 24 órával (3). Mind a 0,015  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , mind pedig a 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dózisú nesiritid szignifikánsan csökkentette az endothelin-1 szintjét. Emellett szoros összefüggés mutatkozott a bazális endothelin-1-szintek és a 24 óra alatt bekövetkező csökkenés mértéke között. Ezzel szemben a dobutamin esetében nem volt értékelhető változás az endothelin-1 szintjében.

A VMAC vizsgálat (Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) a nesiritid, az intravénás nitroglicerint illetve placebo (standard terápiához adva) klinikai és hemodinamikai hatását hasonlította össze 489 nyugalmi dyspnoéval járó, dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő beteg esetében (49). A betegeket egy jobbszívfél katéterezett és egy nem katéterezett csoportba osztották. A nem katéterezett betegeket randomizálták standard dózisú nesiritid (2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus, ezt követően 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infúzió), nitroglicerint vagy placebo csoportokba. Három óra után a placebo-t kapó betegeket átcsoportosították a nesiritid vagy a nitroglicerint csoportba. A katéterezett betegeket három ugyanilyen csoportba, plusz egy változtatható nesiritid dózisú csoportba sorolták. Az első három óra standard dózisú nesiritid után a változtatható dózisú csoportba tartozó betegek nesiritid dózisát – szükség esetén – 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ -ra lehetett emelni. Ezen betegek 56%-ánál elegendő volt a standard dózis a tanulmány teljes időtartama alatt, és csak 6%-uknál volt szükség a maximális dózis elérésére.

Az elsődleges végpontok a háromórás PCWP és a dyspnoe értékelése voltak. A nesiritid szignifikánsan csökkentette a PCWP-t mind a placebohoz, mind a nitroglicerinthez viszonyítva. A standard terápiához adva a nesiritid szignifikánsan javította a dyspnoét a standard terápiához adott placebohoz viszonyítva. 24 óra múlva a nesiritidet kapó betegeknek csak 4%-a, a nitroglicerint kapóknak pedig 5%-a tapasztalt tünetes hypotensiót. Fejfájás gyakrabban fordult elő a nitroglicerint mellett. Összességében kevesebb mellékhatás jelentkezett a nesiritiddel kezelt betegeknél, mint a nitroglicerint esetében.

Összefoglalva, ezek a vizsgálatok szignifikáns dóziszfüggő PCWP és SVR csökkenést, CI és SVI növekedést és a tachyphylaxis hiányát demonstráltak. A terápia szignifikáns csökkenést okoz a neurohormonális faktorok, mint például az aldosteron és az endothelin-1 szintjében is. Dobutaminhoz hasonlóan a nesiritid nem proarhythmogén, ami oka lehet a mortalitásra gyakorolt kedvező hatásának. Nitroglicerinthez és a standard terápiához hasonlóan a nesiritid gyorsabban csökkenti a töltőnyomást, 3 órán



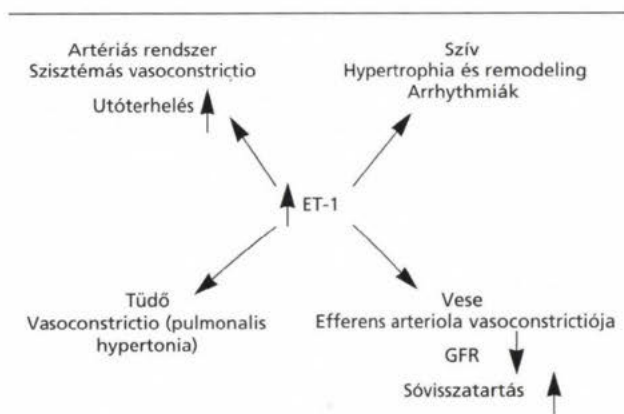
belül javítja a dyspnoét, és kevesebb mellékhatással rendelkezik. Az egyetlen jelentős mellékhatás a dózisfüggő szisztémás hypotensio volt, ami könnyen kezelhető volt az infúzió sebességének csökkentésével vagy megszakításával.

### Endothelinreceptor-antagonisták

Az endothelinek (ET-1, ET-2 és ET-3) egymással rokon, 21 aminosavból álló peptidek, számos különböző típusú sejtben termelődnek. Az ET-1 vasoconstrictiót és nátriumretenciót okoz, valamint a mitogenezist mediálja. Az új vizsgálatok szerint fontos szerepet játszik a szívelégtelenség progressziójában (9). Az ET-1 a család egyetlen olyan tagja, amely az endothelsejtekben és a vasculáris simaizomsejtekben termelődik.

Az ET-1 a sejtfelszínen kétféle receptorhoz (A és B típus) kötődik. Ezek a receptorok G-fehérijékhez kapcsoltnak működnek (2). Az A típusú endothelinreceptorok bőségesen expresszálódnak a vasculáris simaizomsejtekben és a szívizomsejtekben. Ezek a receptorok az ET-1 vasoconstrictor hatását a foszfolipáz C stimulálásán keresztül, az intracelluláris kalciumkoncentráció emelésével közvetítik. Az ET-1 mitogén hatása a proteinkináz C-n keresztül jut kifejezésre. A B típusú endothelinreceptorok főként az endothelsejtekben expresszálódnak, és jelentősen kisebb mennyiségben vannak jelen a vasculáris simaizom sejtek felszínén, ahol vasodilatációt közvetítenek (2). Az A típusú receptorhoz hasonlóan a B típusú receptor aktivációja is serkenti a foszfolipáz C-t. Ennek ellenére a B típusú endothelinreceptor aktivációja összességében vasodilatációt vált ki (2) nitrogén-monoxid- és prostaciklinfelszabadulás útján. Emellett a tüdőben a B típusú receptorok közvetítik az ET-1 eliminációját a plazmából.

A plazma ET-1-koncentráció kifejezetten magas a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, és szorosan korrelál a hemodinamikai paraméterekkel valamint a NYHA funkcionális osztállyal (9). Az ET-1 számos mechanizmussal gyorsíthatja a cardialis diszfunkció és a keringési elégtelenség progresszióját (1. ábra). 1. Remodeling és kamrahypertrophia.



1. ábra: Mechanizmusok, amelyekkel az endothelin-1 gyorsítja a szívelégtelenség progresszióját

Az ET-1 a szívizomsejt-hypertrophiát és a remodelinget kiváltó mediátorok közé tartozik. Mediálhatja a szívizom-hypertrophia kialakulását direkt módon, de az angiotenzin II valamint a noradrenalin hatásának fokozása révén is. 2. Pulmonalis hypertensio. A tüdő ereiben, ugyanúgy, mint a szisztémás keringésnél, az endothel központi szerepet játszik a tónus szabályozásában. Szívelégtelenségben szenvedő betegekben a plazma ET-1-szintje korrelál legjobban a pulmonalis artériás nyomással és a PVR-val (9). 3. Vese-funkció. Az ET-1 vasoconstrictor hatása a vese vérátáramlásának és a glomerularis filtráció csökkentését eredményezi, amely magával vonja a nátriumkiválasztás csökkenését is (29). Így az ET-1 hozzájárulhat a szívelégtelenségben megfigyelhető nátrium- és vízretencióhoz. 4. Proarrhythmias hatások. Az endothelin arrhythmogen tulajdonságai közül néhány összefüggésben lehet a vasoconstrictor tulajdonsága által másodlagosan súlyosbított ischaemiával (28). Azonban ET-1 által indukál arrhythmíák megjelenhetnek EKG-val igazolt ischaemia vagy a sinus coronarius laktátszintjének emelkedése nélkül is (38). A korai utódepolarizációnak szerepe lehet az ET-1 által indukál ritmuszavarok keletkezésében. Az ET-1 által indukál tachyarrhythmíákat gyakran előzi meg a QT-intervallum megnyúlása (39).

Figyelembe véve az A és B típusú endothelinreceptorok különböző fiziológiai tulajdonságait, szelektív A típus-antagonisták lennének az előnyben részesítendő ágensek a szívelégtelenség kezelésében. Állatkísérletekben és humán vizsgálatokban mind a kevert A/B típusú, mind pedig a szelektív A típusú receptor antagonistákkal történtek megfigyelések.

Számos kevert A/B típusú receptor antagonistá áll klinikai vizsgálat alatt a szívelégtelenség kezelésére. Bosentan (Ro 47-0203) adása hagyományosan kezelt szívelégtelenségben szenvedő betegeknél javította a szisztémás és a pulmonalis hemodinamikai paramétereket (33). A RE-ACH-1 (Research on Endothelin Antagonists in Chronic Heart Failure) tanulmányban a bosentan hosszú távú hatását vizsgálták. Nagy orális dózisok (500 mg) alkalmazása esetén azonban a májenzimek vérszintje jelentősen megemelkedett (33), így hepatotoxicus hatásai miatt a vizsgálatokat leállították.

A tezosentan (Veletri, Actelion/Genentech) egy intravénásan alkalmazható kettős endothelinreceptor-antagonista, amely dózisfüggő módon csökkentette a PCWP-t, PVR-t és SVR-t a mérsékelt és súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében (43). Más vizsgálatokban azonban ellentmondásos eredmények születtek. A RITZ-1 vizsgálatot (Randomized Intravenous Tezosentan) annak eldöntésére indították, hogy a tezosentan képes-e javítani a dyspnoét akut szívelégtelenségben (elsődleges végpont), késleltetni tudja-e a halált, illetve a szívelégtelenség rosszabbodását (másodlagos végpontok). A betegek 24–72 órán keresztül 50 mg/óra tezosentant kaptak. Ez a tanulmány nem igazolta a tezosentan hatékonyságát sem az elsődleges, sem a másodlagos végpontokban (40). A RITZ-2 vizsgálatban (42) az akut dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegeket (n = 292) (akiknél szükség volt folyamatos hemodinamikai monitorozásra) randomizáltan egy placebo csoportba vagy a két különböző dózisú (50 mg/h és 100 mg/h) tezosentan csoport egyikébe sorolták. Minden résztvevő esetében a CI < 2,5 l/min/m<sup>2</sup> és a PCWP > 15 Hgmm volt. A vizsgálat elsődleges végpontjában



(6 órán belüli javulás a CI-ben) jelentős javulás mutatkozott mindkét tezosentan csoportban (50 mg/h, 21,4%; 100 mg/h, 21,5%; placebo, 2,0%). Szignifikáns PCWP-csökkenés is megfigyelhető volt az első 6 órán belül (50 mg/h, 18,8%; 100 mg/h, 18,8%; placebo, 2,3%). A RITZ-4 tanulmány akut coronariaszindrómával kapcsolatosan kialakult akut dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegekben vizsgálta a tezosentan hatásait (31). A betegek randomizálás útján placebo csoportba és tezosentan csoportba (1 órán keresztül 25 mg/h, utána 23–47 órán keresztül 50 mg/h) kerültek. Nem adódott szignifikáns különbség a két csoport között a halálozás, romló szívelégtelenség, visszatérő ischaemia és visszatérő vagy új myocardialis infarctus megjelenése, mint elsődleges végpont szempontjából (24% vs. 29%). Proischaemiás hatás jelenléte bizonyíték nem volt.

Az orális kettős endothelin antagonistá *enasentan* (Glaxo SmithKline Beecham) nem mutatott jótékony hatást krónikus szívelégtelenségben az ENCOR vizsgálatban. Azon betegek körében, akik enasentant kaptak, háromszorosára fokozódott a hospitalizáció és megnövekedett a mortalitás.

A szelektív A típusú receptor antagonistáknak van egy elméleti előnye a kevert A/B típusú receptor antagonistákkal szemben. Az endothelialis B típusú receptorok-blokkolása károsíthatja a nitrogén-monoxid által mediált vasodilatációt, és késleltetheti az ET-1 clearance-ét a tüdőkből. A nitrogén-monoxid termelés-csökkenése különösen jelentős lehet szívelégtelenségben, ahol a perifériás rezisztencia-erekben a nitrogén-monoxid termelése már a betegségből kifolyólag is kifejezetten károsodott.

A B típusú receptorok szelektív blokádja vasoconstrictiót eredményez, és pangásos szívelégtelenségben szenvedő kutyákban a B típusú receptor antagonisták kedvezőtlen hemodinamikai hatásokkal rendelkeznek: a bal kamrai töltőnyomás megemelkedik, csökken a szív teljesítménye és a vese véráramlása (46).

A *darusentan* (LU135252) egy orálisan adható szelektív A típusú receptor antagonistá, amely csökkenti a SVR-t és a PVR-t, és növeli a CI-t. A HEAT tanulmányban 157 beteget randomizáltak egy placebo csoportba, illetve három különböző dózisu darusentan csoportba (30, 100 illetve 300 mg/nap). A vasculáris ellenállások és a vérnyomás dózisu függő csökkenését tapasztalták, a CI emelkedett és a töltőnyomások nem csökkentek. A két magasabb dózisu csoportban négy beteg meghalt, az alacsony dózisu és a placebo csoportban nem volt halálozás. A konvencionális terápiában részesülő mérsékelt és súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek a *sitaxsentan*, egy szelektív A típusú receptor antagonistá csökkentette a systolés pulmonális artériás nyomást, a PVR-t, a pulmonális artériás középnyomást és a RAP-t, de nem volt hatással a szívfrekvenciára, a PCWP-re, a CI-re és a SVR-ra (20).

### Foszfodiészteráz-gátlók

Ezeket a szereket már hosszú évek óta alkalmazzuk a gyógykezelésben. A cAMP-szintet növelik azáltal, hogy gátolják a molekula hidrolízisét a foszfodiészte-

ráz III (PD-3) enzimen hatva. Ez perifériás vasodilatációval járó pozitív inotrop hatást eredményez, amely következtében megnő a szív teljesítménye. Azonban ezek a szerekek hosszú távon orálisan alkalmazva növelik a mortalitást, ezért az ACC/AHA/ESC szívelégtelenség terápiájára vonatkozó ajánlások csak nagyon korlátozottan, rövid ideig intravénásan adva, harmadik vonalbeli szerekeknek javasolják őket.

A VeST vizsgálat során a *vesnarinon* mindkét dózisa (30 illetve 60 mg/nap) esetén magasabb mortalitást találtak, ami a gyógyszer arrhythmogen hatásával magyarázható (10). A PROMISE tanulmányban (n = 1088), amely a *milrinon* hatását vizsgálta NYHA II. és III. funkcionális csoportba tartozó betegeknek, 28%-os összmortalitás-növekedést tapasztaltak a placebohoz viszonyítva (32). A mellékhatások a NYHA IV. stádiumú betegeknek voltak a legsúlyosabbak, akik körében 53%-os mortalitás-növekedés következett be. Az enoximon, ami egy új PD-3-inhibitor, szintén fokozta a mortalitást (45). Újabb alacsony dózisu endoximon (25, illetve 50 mg orálisan) – NYHA II. és III. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknek adva – javította a munkavégző képességet (25).

A PD-3-inhibitorok rövid távú infúzióban való alkalmazása dekompenzált szívelégtelenség kezelésére kevesebb mellékhatással járhat. Az OPTIME-CHF tanulmány 949 kórházi kezelés alatt álló, akut dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegnek vizsgálta a 48 vagy 72 órás milrinon (0,5 µg/kg/min) infúzió hatását (17). 60 nap múlva nem volt szignifikáns eltérés a cardiovascularis okú rehospitalizációban, illetve a szívelégtelenség szubjektív tüneteinek súlyosságában a placebo és a milrinon csoport között. A milrinonnal kezelt betegek közül az ischaemiás cardiomyopathiás betegeknek megemelkedett a mortalitás a nem ischaemiás cardiomyopathiás betegekhez képest. Milrinon esetén 10,7%-kal emelkedett a tartós hypotenzio kialakulásának rizikója.

A β-receptor-blokkolók és PD-3-inhibitorok kombinálása biztosíthatja az inotrop terápia jótékony hatásait, miközben csökkenti a kockázatot. Metoprolol együttes adása a milrinon kedvező hatásait bizonyítottan növelte (4). A PD-3-inhibitorok és β-receptor-blokkolók együttes adását vizsgáló nagyobb tanulmányok jelenleg is folynak. A PROBE tanulmány a milrinont, az EMPOWER pedig az enoximont vizsgálja.

### Kalcium-érzékenyítők

A jelenleg alkalmazott inotrop szerekek a szívizomsejtek intracelluláris kalciumszintjének cAMP-dependens, vagy cAMP-independens emelésén keresztül hatnak. A cAMP, illetve a citoszolban lévő kalcium szintjének megemelkedése proarrhythmias hatású lehet, ami növeli a szívelégtelenségben szenvedő betegek mortalitását. A kalciumérzékenyítés a szívelégtelenség terápiájának egy újfajta megközelítése, amelyben a kontraktilis proteinek kalcium iránti érzékenységét megnövelve a szívizom kontraktilitása fokozható a citoszol kalciumkoncentrációjának megváltoztatása nélkül. A kalcium iránti érzékenyítés elérhető a troponin-C kalcium iránti affinitásá-



nak növelésével (pimobendan), a troponin-C kalcium által indukál konformációváltozásának stabilizálásával (levosimendan), vagy az aktin-miozin interakcióba való közvetlen beavatkozással (MCI-154, EMD 53998 és EMD 57033) (41). A szívizom relaxációjának gátlása a magasabb diastolés kontraktilis feszülés miatt egy lehetséges kedvezőtlen mellékhatása a kalciumérzékenyítőknél. Azonban a legtöbb kalciumérzékenyítő rendelkezik másodlagos PD-3 inhibitor aktivitással is, ami kapcsolatban van a pozitív luzitrop hatásukkal. A mortalitás szempontjából azonban a PD-3-aktivitás hosszú távon kedvezőtlen lehet.

A PICO (Pimobendan in Congestive Heart Failure) tanulmányban a *pimobendan* 2,5 mg/nap, illetve 5 mg/nap dózisban – az elfogadott kezelés mellett adva – 24 hetes terápia után 6%-kal javította a munkavégző képességet a placebohoz viszonyítva. A mortalitás 1,8-szer magasabb volt a pimobendan csoportban, mint a placebo csoportban (26). Az EPOCH vizsgálatban (96) a konvencionális terápia mellé adott hosszú távú pimobendan kezelést (1,25 mg illetve 2,5 mg) hatását vizsgálták 279 NYHA II. és III. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteg esetében. A kevert cardialis események előfordulása (szívelégtelenség okozta halál, hirtelen szívhalál, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) szignifikánsan alacsonyabb volt a pimobendan esetében, mint a placebónál (15,9% vs. 26,3%). Emellett a betegek fizikai aktivitásában bekövetkezett javulás is szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint a placebo esetében. Öt, pimobendannal végzett, vizsgálat áttekintése is szignifikáns javulást demonstrált a munkavégző képesség és az életminőség terén a szívelégtelenségben szenvedő betegekben (25).

A *levosimendan* kettős hatásmechanizmusa során erősíti a szívizom kontraktilitását és a vasodilatációt anélkül, hogy befolyásolná az intracelluláris szabad kalciumszintet. A *levosimendan* 24 órás folyamatos infúziója csökkentette a PCWP-t, SVR-t, PVR-t és a PAP-t mérsékelte és súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek (37). A *Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO)* tanulmány 203 súlyos, alacsony perctérfogattal járó, dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő beteget vizsgált. A *levosimendan* csoportban több betegnél jelentkezett  $\geq 30\%$ -os javulás a szívindexben, illetve  $\geq 25\%$ -os csökkenés a PCWP-ben, mint a dobutamin csoportban (5–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  24 órán keresztül) (28%, illetve 15%). Több beteg észlelte továbbá a szívelégtelenség tüneteinek fokozódását, vagy halt meg a 30 napos kontrollig a dobutaminnal kezelt csoportból, mint a *levosimendan* kapó betegek közül (17% vs. 6,8%). A *levosimendan* először Svédországban törzskönyvezték, *Simdax* néven ma már Magyarországon is elérhető.

### Neutrális endopeptidáz (NEP) inhibitorok

A *candoxatril* megemeli a pitvari natriureticus peptid plazmaszintjét az endopeptidáz enzim-blokkolásával. Egy 30, enyhe szívelégtelenségben szenvedő férfi beteget felölölő összehasonlító vizsgálat során

azt találták, hogy a *candoxatril* (200 mg, illetve 400 mg) és a *furosemid* (20 mg) diuretikus és natriureticus hatása egyforma mértékű volt (30). A *candoxatril* enyhe csökkenést okozott a systolés vérnyomásban a plazma reninaktivitásának emelése nélkül.

### Vazopeptidáz inhibitorok

A vazopeptidázok gátlása egy új koncepció a szívelégtelenség kezelésében; magában foglalja két, a cardiovascularis szabályozásban kulcsfontosságú enzim (NEP és ACE) egy molekulával történő szimultán gátlását. A NEP és az ACE gátlása fokozza a natriureticus és vasodilatator peptidok szintjét (többek között a pitvari és a B típusú natriureticus peptidokat) és növeli más vasodilatator peptidok féléletidejét (pl. bradikinin) (6).

Egy *omapatrilattal* végzett vizsgálatban NYHA II–IV. stádiumú (EF = 40%) szívelégtelenségben szenvedő betegeket tanulmányoztak: 25–50 mg egyszeri orális dózis után 24 órás hemodinamikai monitorozás. A gyógyszer beadását 4–6 órával követően a 25 mg-os és az 50 mg-os dózis az átlagos PCWP-t hozzávetőleg 6 Hgmm-rel csökkentette a placebohoz képest. Az 50 mg-os dózis ezt a hatást 24 órán keresztül fenntartotta. Ez a két dózis a mellékhatások fokozódása nélkül javította a CI-t, SVR-t, SVI-t és az artériás középnyomást (23).

Az *IMPRESS* tanulmány (36) egy prospektív, randomizált, kettős vak, 573 NYHA II–IV. stádiumú (EF  $\leq 40\%$ ) szívelégtelenségben szenvedő beteget felölölő vizsgálat volt. A betegeknek randomizáltan jelölték ki a 24 hétig kapott 40 mg *omapatrilat*, illetve a 20 mg *lisinopril* napi céldózist. Mindkét szer egyformán határozta meg a fokozott fizikai aktivitás tolerálását, mint elsődleges végpont szempontjából. Az *omapatrilat* esetében az összesített végpontok (halálozás, kórházi felvétel, romló szívelégtelenség miatt a vizsgálatból való kizárás) szempontjából szignifikáns javulás jelentkezett.

Kapcsolatot kerestek az angiooedema előfordulási gyakorisága és az *omapatrilat* alkalmazása között. Mivel mind az ACE, mind a NEP inaktíválja a bradikinin (ami az ACE-gátlók által okozott angiooedema mediátora), a plazma bradikinin koncentrációja jobban megemelkedhet az *omapatrilat* terápia mellett. Az *Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril (OCTAVE)* vizsgálatról várjuk a kérdésre a választ.

### Vazopresszin antagonisták

A vízretenció okozta hyponatraemia gyakori probléma a pangásos szívelégtelenségben. Az utóbbi időben olyan orálisan aktív nonpeptid vazopresszinreceptor-antagonistákat fejlesztettek ki, amelyek mind a V1-vascularis, mind a V2-renalis vazopresszinreceptor altípusokra specifikusak. Nem szelektív V1/V2 vazopresszinreceptor-antagonisták szintén a kutatások tárgyát képezik. A nem peptid vazopresszin V2-receptor-antagonisták ígéretes terápiás lehetőséget képviselnek: direkt módon antagonizálják az emelkedett plazmavazopresszin-szint hatásait azáltal,



hogy a vese gyűjtőcsatornáinak megnő a vízrel szembeni permeabilitása, így biztosítja a retineált víz kiválasztását, és normalizálja a hyponatrémiát (47).

Conivaptan (kettős receptor antagonist) egyszeri intravénás dózisának (10 mg, 20 mg, illetve 40 mg) hatását vizsgálták 142 NYHA III. és IV. stádiumú betegnél (53). Dózisfüggő szignifikáns növekedés mutatkozott a vizeletkiválasztásban, az effektív vízclearance-ben és a szabad víz clearance-ben, a vizelet, valamint a plazma nátrium- és káliumszintjének megváltozása nélkül. A vazopresszinreceptorok 25 napos, *tolvaptannal* (OPC-41061) végzett krónikus-blokkolása (30, 45, illetve 60 mg-os dózissal) NYHA I–III. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, standard terápiát kapó betegekben a testsúly, az oedema és az átlagos vizeletozmolaritás szignifikáns csökkenéséhez, valamint a vizeletmennyiség – szérumelektrolit-szintek változása nélküli – növekedéséhez vezetett (18). Egy *tolvaptannal* végzett nyílt vizsgálat során 28, szívelégtelenség vagy cirrhosis következtében kialakult hyponatraemia miatt hospitalizált beteget randomizáltak két, csak folyadék megszorításban részesülő, illetve folyadékrestrikció nélkül *tolvaptan* (10–60 mg/nap) terápiát kapó csoportba. A *tolvaptan* kapó betegekben gyorsabban rendeződött a szérumnátriumszint, mint a standard terápia mellett (19).

### Aldoszteronreceptor-antagonisták

A spironolaktonról az utóbbi időben kimutatták, hogy súlyos szívelégtelenségben csökkenti a mortalitást. Hatékony kompetitív gátlója a mineralokortikoid- (aldoszteron-) receptornak a gyűjtőcsatornáiban, és gátolja az aldoszteron szívre, erekre és vesére kifejtett hatását (12). Sajnos progeszteronszerű és antiandrogén mellékhatásai limitálják hosszú távú alkalmazhatóságát.

A *canrenoat* captoprillal együtt alkalmazták az ACE-gátló terápia mellett jelentkező parciális aldoszteronkiváramlás gátlására. A 187, anterior myocardialis infarctuson átesett beteg vagy captoprilt plusz placebo, vagy captoprilt plusz *canrenoat* (25 mg/nap) kapott (15). Echokardiográfia a kezdő napon, illetve a kezelés 10, 90, és 180 napján történt. A *canrenoat* hatékonyabban javította mind a systolés, mind a diastolés funkciót, amit az ejekciós frakcióval, a végsystolés térfogattal, az E/A hányadossal és az izovolumetriás relaxációs idővel követtek.

Az *eplerenon* egy olyan szelektívbb aldoszteronreceptor-antagonista, amely nem kötődik a szexuáliszteroid-receptorokhoz, és rendelkezik antifibrotikus és antineurohormonális tulajdonságokkal is. Fázis II. klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy 24 órás vérnyomást befolyásoló hatása van, biztonságos és szívelégtelenségben szenvedő betegek jól tolerálják a standard terápia mellett (13). A fázis III. vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak mind hipertensio, mind szívelégtelenség esetében. Az EPHEBUS tanulmány 6200 rossz bal kamra funkció miatt kialakult systolés szívelégtelenségben szenvedő beteg randomizálásának fázisában tart (a standard terápia mellett *eplerenon* vagy placebo) (7).

### Citokin inhibitorok

Újabb megnőtt az érdeklődés a túlzott mértékben termelődött gyulladáskeltő citokineknek a szívelégtelenség patogenezisében játszott szerepe iránt. Külö-

nösen a TNF- $\alpha$  és az IL-6 szintje emelkedik szívelégtelenségben (44). A citokinek negatív inotrop hatást fejtenek ki a szívizomra, és különböző mechanizmusokon keresztül progresszív kamra-diszfunkciót okozhatnak. Ezek a felfedezések vezettek ahhoz, hogy a citokintermelést befolyásoló anyagokat állítsanak elő. Az egyik megközelítés a szolubilis TNF- $\alpha$  receptorhoz kötött humán IgG1 Fc-részekből álló rekombináns fúziós proteinek előállítását volt. Ez a TNF-receptor fúziós protein megköti és inaktíválja a TNF- $\alpha$ -t.

Például súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a specifikus TNF-antagonista *etanercept* (Enbrel-Immunex) (szolubilis P75 TNF-receptor) csökkentette a TNF bioaktivitását és szignifikáns általános javulást okozott az életminőségben, a hatperces séta tesztben és az ejekciós frakcióban (14).

Azonban az *etanercept*tal végzett két nagy vizsgálatot, az észak-amerikai RENAISSANCE és az európai RECOVER tanulmányokat, hatásosság hiányában nemrég lezárták. Egy másik TNF- $\alpha$ -inhibitor (infliximab – Remicade, Centocor) előrehaladott szívelégtelenségben való hatását vizsgáló fázis II. vizsgálatot is fel kellett függeszteni, mert növekedett a mortalitás, a hospitalizációs igény és a szívelégtelenség romlásának mértéke. A Remicade-dal kezelt 101 beteg közül 7 elhunyt, míg a placebóval kezelt 49 beteg között nem volt halálozás.

## Összegzés

A fejlett országokban a szívelégtelenségben szenvedő betegek száma rohamosan növekedett az utóbbi néhány évben. Az USA-ban húsz év alatt megháromszorozódott a szívelégtelenség miatt kórházi kezelés alatt álló betegek száma. Jelenleg 4,8 millió amerikai szenved ebben a betegségben. Évente kb. 550 000 újabb megbetegedést diagnosztizálnak, és kb. 200 000 halálesetet regisztrálnak. Szintén nagyon fontos adat, hogy a szívelégtelenség miatt egyszer már kórházban kezelt betegek 30–60%-a kerül ismételt kórházi felvételre a betegség miatt fél éven belül. A szívelégtelenség gyógykezelése kb. 20 milliárd dollárt emészt fel évente az Egyesült Államokban. Hasonló adatok Magyarországon sajnos még nem állnak rendelkezésre, de nincs okunk feltételezni, hogy bármilyen vonatkozásban a hazai helyzet lényegesen különbözne ettől. A systolés szívelégtelenségben szenvedők száma annak ellenére növekszik rohamosan, hogy az utóbbi tíz évben hatalmas előrelépés történt a betegség megelőzése és gyógyítása terén. Az ACE-gátlókkal és  $\beta$ -adrenerg-blokkolókkal végzett vizsgálatok ugyanis rendre azt igazolták, hogy a neurohormonális blokáddal jelentősen csökkenthető a betegség mortalitása, a betegek tünetei és az ismételt kórházi felvételek száma. Újabb gyógyszerekre van tehát szükség, amelyekkel tovább csökkenthető a betegség halálozása és javítható az életminőség. Nagyon sok új gyógyszer családdal történtek már klinikai vizsgálatok, de ezidáig csak a B típusú natriuretikus peptid nesiritid és a kalciumérzékenyítő levosimendan került be a klinikai gyakorlatba.



Érdekes módon az utóbbi években egyetlen, mind az életkilátásokat, mind pedig a klinikai paramétereiket egyértelműen kedvezően befolyásoló új eljárás vált elfogadottá a krónikus szívelégtelenség kezelésére: a nem gyógyszeres reszinkronizációs terápia. A módszer lényege, hogy súlyos systolés szívelégtelenség és intraventricularis vezetési zavar együttes fennállása esetén biventrikuláris pacemaker ingerléssel a két kamra működése szinkronizálható, és ezáltal a systole határfoka jelentősen javítható (21, 22, 35). Jól kiegészítik tehát egymás hatását a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési eljárások.

Dolgozatunkban – a konvencionális terápia rövid ismertetése mellett – azokat az ígéretes gyógyszer-csoportokat foglaltuk össze, amelyekkel már biztató eredményekkel zárult klinikai tanulmányok is történtek.

**Köszönetnyilvánítás:** A dolgozat a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja, az ETT (302/2003) és az OTKA (I04480) támogatásával jött létre.

**IRODALOM:** 1. Abraham, W., Johnson, A., Wagoner, L.: Nesiritide (human B-type natriuretic peptide) improves symptoms and hemodynamics in NYHA Class III and IV heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 188A. – 2. Arai, H., Hori, S., Aramori, I. és mtsai: Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*, 1990, 348, 730-732. – 3. Aronson, D., Horton, D., Burger, A.: Effect of nesiritide, B-type natriuretic peptide, on endothelin-1 in patients with decompensated congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 148A. – 4. Bohm, M., Deutsh, H. J., Hartmann, D. és mtsai: Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 992-996. – 5. Brunner-La Rocca, H. P., Kaye, D. M., Woods, R. L. és mtsai: Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1221-1227. – 6. Burnett, J. C., Jr.: Vasopeptidase inhibition: A new concept in blood pressure management. *J. Hypertens.*, 1999, 17 (Suppl), S37-S43. – 7. Coats, A. J.: Exciting new drugs on the horizon – Eplerenone, a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Int. J. Cardiol.*, 2001, 80, 1-4. – 8. Cody, R.: Repetitive bolus administration of brain natriuretic peptide reduces cardiac filling pressures in human heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 70A. – 9. Cody, R. J., Haas, G. J., Binkley, P. F. és mtsai: Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1992, 85, 504-509. – 10. Cohn, J. N., Goldstein, S. O., Greenberg, B. H. és mtsai: A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1810-1816. – 11. Colucci, W. S., Elkayam, U., Horton, D. P. és mtsai: Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 246-253. – 12. Delayani, J. A.: Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.*, 2000, 57, 1408-1411. – 13. Delayani, J. A., Rocha, R., Cook, C. S. és mtsai: Eplerenone: A selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc. Drug Rev.*, 2001, 19, 185-200. – 14. Deswal, A., Bozkurt, B., Seta, Y. és mtsai: Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 1999, 99, 3224-3226. – 15. Di Pasquale, P., Cannizzaro, S., Giubilato, A. és mtsai: Additional beneficial effects of canrenoate in patients with anterior myocardial infarction on ACE-inhibitor treatment. A pilot study. *Ital. Heart. J.*, 2001, 2, 121-129. – 16. Elkayam, U., Silver, M., Bugar, A. és mtsai: The effect of short term therapy with nesiritide (B-type natriuretic peptide) or dobutamine on long term survival. *J. Card. Fail.*, 2000, 6, 45. – 17. Gheorghide, M. for OPTIME-CHF Investigators: Outcomes of a prospective trial of intravenous (IV) milrinone for exacerbations of chronic

heart failure (OPTIME-CHF). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 321-322. – 18. Gheorghide, M., Niazi, I., Ouyang, J. és mtsai: Chronic effects of vasopressin receptor blockade with tolvaipin in congestive heart failure – A randomized double-blind trial. *Circulations*, 2000, 102, II-592. – 19. Gheorghide, M., Orlandi, C., Gottlieb, S.: Vasopressin V2receptor blockade versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia: Results from a multicenter randomized controlled trial. *Circulations*, 2001, 104, II-438A. – 20. Givertz, M. M., Colucci, W. S., LeJemtel, T. H. és mtsai: Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 101, 2922-2927. – 21. Hunt, S. A., Baker, D. M., Chin M. H. és mtsai: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 2101-2113. – 22. Kardiológiai Szakmai Kollégium: A szívelégtelenség kezelése. 2003. – 23. Klapholz, M., Thomas, J., Eng, C. és mtsai: Effects of omapatrilat on haemodynamics and safety in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, 657-661. – 24. Kubo, S. H.: Effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. *Cardiology*, 1997, 88, 21-27. – 25. Lowes, B. D., Higginbotham, M., Petrovich, L. és mtsai: Low-dose enoximone improves exercise capacity in chronic heart failure Enoximone Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 501-508. – 26. Lubsen, J., Just, H., Hjalmarsson, A. C. és mtsai: Effects of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: Main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart*, 1996, 76, 223-231. – 27. Marcus, L. S., Hart, D., Packer, M. és mtsai: Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation*, 1996, 94, 3184-3189. – 28. Merkely, B., Geller, L., Toth, M. és mtsai: Mechanism of endothelin-induced malignant ventricular arrhythmias in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, 31, S437-439. – 29. Miller, W. L., Redfield, M. M., Burnett, J. C. Jr.: Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 317-320. – 30. Northridge, D. B., Newby, D. E., Rooney, E. és mtsai: Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure. *Am. Heart. J.*, 1999, 138, 1149-1157. – 31. O'Connor, C., Gattis, W., Adams, K. és mtsai: A multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled, trial to assess the efficacy and safety of tezosentan in patients with acute decompensated heart failure and acute coronary syndrome (RITZ 4). *Circulation*, 2001, 104, II-762A. – 32. Packer, M., Carver, J. R., Rodeheffer, R. J. és mtsai: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1468-1475. – 33. Packer, M., Caspi, A., Charlon, V. és mtsai: Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure – Results of the REACH-1 trial. *Circulation*, 1998, 98 (Suppl. S), 12. – 34. Pa-inchand, C., Ghazzi, M., Selaru, P. és mtsai: Urinary water clearance after infusion of conivaptan, a combined vasopressin V1a and V2 receptor antagonist, in patients with NYHA class III/IV heart failure. *Circulations*, 2000, 102, II-535. – 35. Remme, W. J., Swedberg, K.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eu. Heart. J.* 2001, 22, 1527-1560. – 36. Rouleau, J. L., Pfeffer, M. A., Stewart, D. J. és mtsai: Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*, 2000, 356, 615-620. – 37. Slawsky, M. T., Colucci, W. S., Gottlieb, S. S. és mtsai: Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulations*, 2000, 102, 2222-2227. – 38. Szabo, T., Geller, L., Merkely, B. és mtsai: Investigating the dual nature of endothelin-1: Ischemia or direct arrhythmogenic effect? *Life Sci.*, 2000, 66, 2527-41. – 39. Szokodi, I., Horvay, F., Merkely, B. és mtsai: Intrapericardial infusion of endothelin-1 induces ventricular arrhythmias in dogs. *Cardiovasc. Res.*, 1998, 38, 356-364. – 40. Teerlink, J., Massie, B., Celand, J. és mtsai: A double-blind, parallel-group, multi-center, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of tezosentan in reducing symptoms in patients with acute decompensated heart failure (RITZ 1). *Circulation*, 2001, 104, II-526A. – 41. Teramura, S., Yamakado, T.: Calcium sensitizers in chronic heart failure: Inotropic interventions-reservation to preservation. *Cardiology*, 1998, 43,



375-85 – 42. Torre-Amione, G., Young, J., Colucci, W. és mtsai: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and safety of tezosentan in patients with acute decompensated heart failure (RITZ 2). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 606-7 – 43. Torre-Amione, G., Young, J. B., Durand, J. és mtsai: Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation*, 2001, 103, 973-80 – 44. Tsutamoto, T., Hisanaga, T., Wada, A. és mtsai: Interleukin-6 spillover in the peripheral Circulation, increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, 391-398. – 45. Uretsky, B. F., Jessup, M., Konstam, M. A. és mtsai: Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. *Enoximone*

Multicenter Trial Group. *Circulation*, 1990, 82, 774-780. – 46. Wada, A., Tsutamoto, T., Fukai, D. és mtsai: Comparison of the effects of selective endothelin ETA and ETB receptor antagonist in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 1385-1392. – 47. Wong, L. L., Verbalis, J. G.: Vasopressin V2 receptor antagonists. *Cardiovasc. Res.*, 2001, 51, 391-402 – 48. Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H. és mtsai: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994, 90, 195-203. – 49. Young, J., Abraham, W., Stevenson, L. és mtsai: for the VMAC Study Group. Results of the VMAC trial: Vasodilation in the management of acute congestive heart failure. In: Late-breaking Trials: AHA 73rd Scientific Session. New Orleans, Nov. 15, 2000.

(Andréka Péter dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

## Új irányvonalak és üzleti lehetőségek az egészségügyben

### 11. Nemzetközi Orvostechnikai és Gyógyszerészeti Vásár

### A Rehabilitáció, Kompenzáció és az Ortopéd segédeszközök 12. Nemzetközi Szakvására

2003. november 4-7.

Cseh Köztársaság, Brno – Vásárváros

A cseh egészségügy nagy átalakuláson megy át, melyet jelentős módon befolyásol az a tény, hogy reagálnia kell az Európai Közösség irányelveire a törvényhozásban: A Minisztérium legfontosabb célja a lakosság egészségügyi állapotának állandó javítása. A megoldás lehetőségét a Minisztérium abban látja, hogy egyenrangúvá teszi a szektorok közötti együttműködést, egy szintre hozza a megelőzést a gyógyítással, valamint igyekszik kiaknázni a modern technológiák által nyújtott lehetőségeket. Ezekre a követelményekre adnak választ a MEFA, valamint Rehaprotex nemzetközi szakvásárok, melyeket 2003. november 4-7. rendeznek meg a Brnói Vásárvárosban. Több, mint 10 éve ez a két nemzetközi vásár kínálja a legtöbb aktuális információt az egészségügyben, rehabilitációban és az ortopédiában uralkodó trendekről és újdonságokról.

A MEFA és a Rehaprotex erős oldala a magas szakmai színvonal, valamint az alkalmas üzleti környezet kombinációja. A vásárokon minden évben több, mint 600 cég jelenik meg az egész világból. Igen jelentősen növekszik a külföldi látogatók száma is, ők elsősorban Szlovákiából, Lengyelországból, Németországból, Litvániából és Oroszországból érkeznek. A több, mint 16 ezer látogató között jelentős túlsúlyban vannak az üzletemberek, akik a vásárokról teljesen egyértelmű céllal érkeznek: üzletet kötni. Az ő érdeklődésüket erősíti az a számos újdonság, mely a kiállítási tárgyak közül pályázik az értékes Arany MEFA és az Arany Rehaprotex díjakra.

#### A MEFA 2003 Kongresszus és a Balneofórum

A MEFA Kongresszus a vásárok legjelentősebb szakmai kísérő rendezvénye, melyen minden évben több, mint ezer szakember vesz részt a Cseh Köztársaságból és külföldről egyaránt. Egy olyan szakmai fórumról van szó, ahol azok a szakemberek cserélhetik ki tapasztalataikat, akik a tudomány hajtómotorját jelentik a gyártók számára. A MEFA Kongresszus koncepcióját a J. E. Purkyně nevével viselő Cseh Orvosok Szövetsége munkanapokként dolgozza ki. Az idei alcím a „Fejlődés az orvostudományban és gyógyszerészetben”, mely felfogásában hozzájárul az orvosok és az egészségügyi szakembert továbbképzéséhez. A szakmai védnökséget a Cseh Köztársaság Egészségügyi Minisztériuma, a J. E. Purkyně Cseh Orvosok Szövetsége, a Cseh Felsőfokú Oktatási Intézmények Egyesülete, valamint a Betégápolást-, és Nem-orvosi és Egészségügyi Szakmákat Gyakorlók Nemzeti Központja vállalta el.

Az idei MEFA Kongresszus témája a „Bioterrorizmus és a katasztrófa orvoslás” – mely tulajdonképpen az aktuális téma tavalyi premier utáni folytatását. Előkészület alatt van még további tizenhat társszimpozium, mely számos orvosi szakmai témát ölel át, de nem feledkeznek meg a középfokú végzettséggel rendelkező egészségügyi személyzetről sem.

A MEFA Kongresszus keretein belül megrendezésre kerülő Balneofórum, valamint a MEDsport 2003 szimpóziumok minden-

képpen újdonságnak számítanak. A Balneofórum alcíme a „Cseh balneológia és szerepe a krónikus betegek életkörülményeinek javításában”, első alkalommal november 5-én kerül megrendezésre. A szimpózium szerves részét alkotja a Gyógyfürdők Szövetségével egyetemben szervezett főbb orvosi szakmai ágazat bemutatása, ilyenek a kardiológia, pneumológia, diabetológia, nőgyógyászat, onkológia, reumatológia, valamint a mozgásszervi megbetegedések.

A szimpózium elsősorban az orvosoknak, betegbiztosítók szakembereinek, valamint a gyógyfürdők szolgáltatásait igénybe vevő végző felhasználóknak, azaz a potenciális ügyfeleknek szól. A szervezők meghívják a különböző betegeket tömörítő érdekképviseletek képviselőit, ilyenek például a Betegek Szövetsége, a Transzplantációs Betegek Egyesülete, az Asztmások Szövetsége, stb. Közvetlen kapcsolattal a Balneofórumra kerül sor egy igen egyszerű, ám jól áttekinthető prezentációra, ahol bemutatkozhatnak az egyes gyógyfürdők. A rendezvény lehetőséget nyújt a gyógyfürdőknek, hogy bemutassák speciális szolgáltatásait, és ellássák a közönséget a gyógyítással kapcsolatos információkkal.

A MEDsport, mint azt már a neve is sugallja, egy olyan szimpózium, mely kimondottan a sportorvosi szakmára összpontosít, azaz a sportorvosi tevékenységre és az egészség kapcsolatának tematikájára összpontosít. Ez a szimpózium nem csupán a szakemberekhez szól, hanem mindenkinek, aki aktív sportoló és érdekes információkat szeretne megtudni arról, hogyan lehet megelőzni a sportolás közben szerzett sérüléseket, valamint az azokkal járó orvosi kezelésekről is tájékozódhatnak. Ehhez a szimpóziumhoz is kapcsolódik egy prezentáció, ahol sportorvosi segédeszközöket és berendezéseket mutatnak be a kiállítók (pl. táplálkozás stb.).

#### A Rehaprotex a fogyatékosokat segíti

A Rehaprotex Nemzetközi Vására Cseh Köztársaságban a legnagyobb olyan rendezvény, ahol a fogyatékosoknak szánt termékeket mutatják be. A Rehaprotex ugyanakkor teljes körűen mutatja be, hogy a fogyatékosok milyen módon kapcsolódhatnak be a hétköznapi életbe. A Rehaprotex az egyetlen olyan helyszín a Cseh Köztársaságban, ahol a fogyatékosok megtekinthetik, de egyben ki is próbálhatják a segédeszközöket, de egyben össze is hasonlíthatják a Cseh Köztársaságban és külföldön gyártott kiállítási tárgyakat. Immár hagyományosan a rendezvény szerves részeként kerül megrendezésre „Az Ön mosolyáért” elnevezésű rendezvény, ahol bemutatkozhatnak civil non-profit szervezetek. Itt tájékoztatják a látogatót az egész Csehországból ideseregülő védett műhelyek, alapítványok, valamint humanitárius szervezetek.

További információ: Prof. Dr. Fehér János, telefon: 317-4548  
e-mail: feher@bel2.sote.hu



# KAPCSOLJON

a megfelelő fokozatra!



**concor**  
**cor**

bisoprolol 1.25, 2.5, 3.75, 5, 7.5, 10 mg

**CIBIS II tanulmány**

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

**AZ ELSŐ BIZONYÍTÉK KRÓNIKUS  
SZÍVELÉGTELENSÉGBEN**



**MERCK**

BISOPROLOL – AZ EVIDENCE-BASED BÉTA-BLOKKOLÓ



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Belgyógyászati ultrahangdiagnostika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszer megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó hatásfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnostika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnostika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnostikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a

kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kisméretű vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

## Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenciók tevékenység sok kívánni valót hagy maga után. A szerző kardiológus, intézetvezető főorvos, aki ezen a területen közel két évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik. Könyvében áttekinti a szívinfarctussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfarctusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az acut myocardialis infarctus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt használnak forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

Formátum: 143 × 216 mm Terjedelem: 176 oldal Bolti ár: 2600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



## A CT- és az MR- vizsgálat szerepe az orrgaratdaganatok terjedésének kimutatásában

Gödény Mária dr.<sup>1</sup>, Lengyel Erzsébet dr.<sup>2</sup>, Polony István dr.<sup>3</sup>, Ésik Olga dr.<sup>4</sup>,  
Somogyi András dr.<sup>2</sup>, Remenár Éva dr.<sup>5</sup>, Németh György dr.<sup>2</sup> és Kásler Miklós dr.<sup>5</sup>

Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály,  
(osztályvezető főorvos: Gödény Mária dr.)<sup>1</sup>

Sugárterápiás Osztály (osztályvezető főorvos: Fodor János dr.)<sup>2</sup>

Péterfy Sándor utcai Kórház, Fül-orr-torok-gége Osztály, Budapest  
(osztályvezető főorvos: Polony István dr.)<sup>3</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápia Tanszék  
(tanszékvezető: Kásler Miklós dr.)<sup>4</sup>

Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyak Sebészeti Osztály (osztályvezető: Pólus Károly dr.)<sup>5</sup>

A tumor stádiuma prognózist befolyásoló tényező. Az orrgarat (OG) rosszindulatú daganatainál, a betegek jelentős részénél, főleg a korai stádiumban a klinikai tünet és az endoszkópos lelet jellegtelen. *Célkitűzés:* A képalkotó vizsgálómódszerek elsődleges szerepe, hogy kimutassák a tumor terjedését, a folyamat stádiumát. A nyaki lágyrészek meghatározzák a tumor terjedés útját. A szerzők feldolgozásukban elemezték a tumor terjedés útjait. *Módszer:* 84 epipharynx-tumorban szenvedő betegnél CT, és/vagy MR-vizsgálattal elemezték a tumor terjedés irányait. A betegek több mint 5%-a megnagyobbodott nyaki nyirokcsomóval jelentkezett. A recidív orrgaratdaganatok csaknem 50%-a endoszkóposan negatív volt. *Eredmények:* A képalkotó vizsgálatok a betegek 76%-ánál mutattak ki nyirokcsomó-metasztázist, több mint 40%-ánál kétoldalt. A retropharyngealis csomók (Rouvier-csomók) voltak leggyakrabban érintve, a szerzők anyagában 61%-ban. A laterális irányú terjedés volt a leggyakoribb, mely elsődlegesen a parapharyngealis teret infiltrálta (69%-ban). Az orrgarat-carcinómák 45%-a terjedt intracranialisan és 30%-a destrualta a koponyabázist. A daganat leggyakrabban a foramen lacerumon és ovalén át jutott a sinus cavernosusba, a középső koponyagödörbe, a carotiscsatornán át pedig a hátsó scalába – csontdestrukcióval vagy anélkül. Az agyidegek infiltrációja anyagukban 21%-ban fordult elő, leggyakrabban az V/3, VI, XII. *Következtetések:* A CT és az MR értékes információt nyújt a tumor kiterjedéséről és így az orrgaratdaganat ellátásában kulcsfontosságú a szerepe. Az MR nyújtja a legtöbb információt a lágyrészek infiltrációjakor, intracranialis, perineuralis és csontvelőterjedéskor, recidíva kimutatásakor. A CT a csont-corticalis arrosiojának megítélésére alkalmasabb. A koponyabázis, agyidegek infiltrációja T4-re emeli a stádiumot, ami indokoltá teszi a komplex kemo-radioterápiát, és módosítani kell a besugárzási mezőt is. A radioterápiás tervezés folyamatában a CT- és az MR-mérések közvetlenül is részt vesznek.

**Kulcsszavak:** orrgarat-carcinoma, CT, MR, intracranialis terjedés, parapharyngealis tér

**Role of CT and MR examinations in the evaluation of nasopharyngeal tumors.** Tumor staging affects patient prognosis. Significant proportion of the patients with nasopharyngeal malignant tumors have unremarkable clinical symptoms and endoscopic findings, mainly in the early stages. *Purpose:* The primary role of the imaging modalities is to define the extension, and the stage of tumor. Soft tissue spaces of the neck determine tumor extension. Authors analysed the routes of tumor extension. *Methods:* Authors evaluated the routes of extension in 84 nasopharyngeal-tumor-patients with CT and/or MR. More than 5% of the patients presented with asymptomatic enlargement of cervical lymph nodes. Almost 50% of nasopharynx carcinoma-recurrency were endoscopically negative. *Results:* Imaging modalities found in 76% of patients nodal disease, more than 40% bilateral. Retropharyngeal nodes of Rouvier were commonly affected, in 61% of their cases. The lateral extension, tumor infiltration in the parapharyngeal space was the most common direction, in 69% of our cases. Intracranial extensions were determined in 45% of cases, 30% of nasopharyngeal carcinomas also invaded the skull base. The most common routes of intracranial extension (with or without bone destruction) were via the foramen lacerum and foramen ovale to the cavernous sinus and to the midline cranial fossa, as well as via the carotid channel to the posterior fossa. Cranial nerve involvement occurred in 21%, most commonly V/3, VI, XII were affected. *Conclusion:* CT/MR provide valuable information regarding the extent of lesion and play key role in the management of epipharynx tumors. MR gives the most information concerning soft tissue infiltration, intracranial extension, perineural-, bone marrow involvement, recurrent disease. MR is less useful than CT for the detection of cortical bone erosion. Skull base involvement, cranial nerve infiltration upgrades the staging to T4, alters the therapy (may indicate adjuvant chemotherapy in addition to radiotherapy) and also alters the field of the radiation therapy. CT and MR scans can be used directly in the radiotherapy planning process.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma, CT, MR, intracranial extension, parapharyngeal space



Magyarországon a fej-nyak rosszindulatú daganatok előfordulási aránya magasabb, mint a nyugati országokban, férfiaknál az összes daganatok 13,5%-a nőknél 2,39%-a. A szájüreg, garat daganatai a hetedik helyen állnak a daganatos halálokok sorában. Az orrgarat (epi- vagy nasopharynx, továbbiakban OG) carcinomája az összes daganat közel 0,5%-át, az összes garatdaganat kb. 10%-át teszi ki, a férfi-nő arány 2,5:1 és a középkorúak a legvesélyeztetettebbek (13). A Nemzeti Rákregiszter Magyarországon 2000-ben 115, 2001-ben 101 új esetet diagnosztizált. Az ázsiai országokban, főleg Dél-Kínában előfordulásuk lényegesen magasabb (évente 100 000 lakosként 20–50 új eset), melyet különböző környezeti (kémiai, fizikai és biológiai ágensek) és genetikai faktorok (HLA-AR, BW46 antigének) okozhatnak (3).

Az OG rosszindulatú daganatainak 80–90%-a különböző differenciáltságú laphámrák. Szöveti osztályozásuk a World Health Organisation (WHO) klasszifikáció alapján történik, így három típust különböztetünk meg, elszarusodó (WHO I.), el nem szarusodó (WHO II.) és differenciálatlan (WHO III.) laphámcarcinomát. A maradék többsége lymphoma (non-Hodgkin-lymphoma), 1–2%-ban a szövetszerkezet változatos, adenocysticus carcinoma, adenocarcinoma, melanoma, plasmocytoma és rhabdomyosarcoma egyaránt előfordulhat.

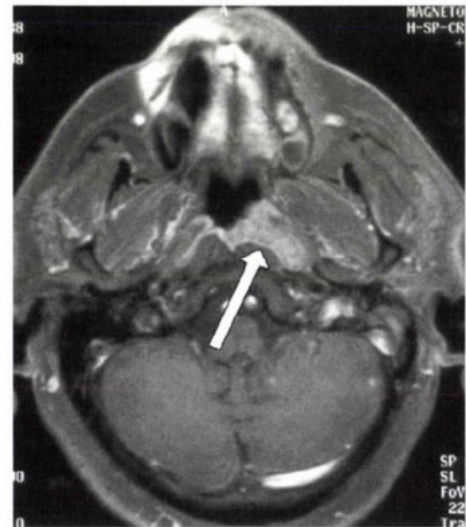
Ismert, hogy a WHO II. és III. szövetségi típus szoros összefüggést mutat az EBV (Ebstein-Barr-vírus) előfordulásával, és ezekben az esetekben az EBV kapszid- és korai antigen elleni IgA-szint megemelkedik.

A daganatstádium meghatározásában jelenleg alkalmazott 1998-as AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM-rendszer a klinikai vizsgálatok (fizikális vizsgálatok, endoszkópia) mellett a számítógépes tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia vizsgálat (MR) leletén alapul (1. táblázat) (1). Magában

foglalja a tumorról összefüggő prognosztikai tényezőket, így a daganat helyét, terjedési irányait és a tumoros infiltráció mélységét (6, 12, 14, 15). Az OG-daganat terjedésének megértéséhez nélkülözhetetlen az OG anatómiájának és a nyaki lágyrésztetek elhelyezkedésének ismerete.

## Orrgarat anatómiája

Az OG a légutak és a tápcsatorna közös szakaszának felső része, transzverzális átmérője 4 cm, magassága és anteroposterior mért átmérője 2–2 cm, lumenét nyálkahártya béleli. Teteje a sinus sphenoidalis bázisa és a clivus felső része. A clivus alsó része és a nyaki gerinc felső szakasza adja a dorsalis fal csontos vázát. Ventral felé az orrüreg dorsalis része, distal felé a lágyszájpad jelenti a határait. Az oldalsó fal a recessus pharyngeus lateralis (más elnevezéssel fossa Rosenmüller) formálja, a daganat kiindulásának gyakori helye (1. ábra). A recessus előtt van a tuba auditiva (Eustach-kürt) nyílása, és a kettő közötti nyálkahártya-elődomborodás a torus tubarius.



1. ábra: Axialis síkú MR-réteg. Az OG-carcinoma a bal recessus pharyngeus lateralisban helyezkedik el

### 1. táblázat: Epipharynx tumor stádiumai

TX	A primer tumort nem lehet kimutatni
T0	Nincs primer tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	A tumor az orrgaratra korlátozódik
T2	A tumor distalisan a mesopharynx lágyrészállományára is ráterjed és/vagy az orrüregbe T2a parapharyngealis terjedés nélkül T2b parapharyngealis terjedéssel
T3	A tumor csontot destruál és/vagy melléküregekbe terjed
T4	Intracranialis terjedés és/vagy agyidegek infiltrációja, infratemporalis fossa, hypopharynx vagy orbita infiltrációja
NX	Regionális nyirokcsomót nem lehet kimutatni
N0	Nincs regionális nyirokcsomó-metasztázis
N1	Egyoldali nyirokcsomó-metasztázis 6 cm, illetve annál kisebb átmérővel, a supraclavicularis fossa fölött
N2	Kétoldali nyirokcsomó-metasztázis 6 cm, illetve annál kisebb átmérővel, a supraclavicularis fossa fölött
N3	Nyirokcsomó-metasztázisok
	N3a nagyobb mint 6 cm
	N3b supraclavicularis árokba is leterjed

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM szerinti osztályozás)

Rövidítések: OG = orrgarat; HLA = humán leukocitaantigén

A nyak különböző lefutású fasciák által meghatározott lágyrésztetekre osztható. Az OG magasságában a pharyngobasilaris fascia felületes és mély anatómiai régiókat határol el. A fascialemezek közvetlenül ritkán láthatók, helyzetükre a szimmetrikusan elhelyezkedő izmok és zsíros kötőszövet utal.

A nyaki lágyrésztetek elhelyezkedése, kapcsolatai fontos szerepet játszanak a tumor terjedésben (9, 10, 11). A parapharyngealis tér szimmetrikus, háromszög alakú, zsírral kitöltött tér, mely a pharyngobasilaris fascia mellett medialisán helyezkedik el, direkt összeköttetésben van proximalisan az ékcsont bázisával, pyramiscsúccsal, distal felé a submandibularis és sublingualis térrel, szájfenékkal. A carotistér a ko-



ponyabázistól az aortaívig húzódik, az arteria és vena jugularis internát, IX–XII. agyidegeket, a szimpatikus plexust tartalmazza, ezen túlmenően nyirokcsomókat is. Felső szakasza a parapharyngealis tér retrostyloid része, mely a nyálkahártya tér dorsolateralis részével szomszédos. A masticator térben (szinoním fogalmak: infratemporalis, retromaxillaris tér) négy rágóizom található, a musculus pterygoideus medialis, lateralis, temporalis, masseter, melyeket a trigeminus harmadik ága lát el. Az ideg tumoros infiltrációjára, sérülésére vagy hegesedése izomatrophiát eredményez. Ventral felé a zsírtartalmú buccinator térben folytatódik. A retropharyngealis tér a koponyabázistól a Th3 csigolyatestig tart, zsírt és nyirokcsomókat tartalmaz.

A praevertebralis tér a csigolyatest és a cervicalis fascia mély lemeze között a koponyabázistól a farokcsigolyákig húzódik, a retropharyngealis tér mögött. A gerincet, a prevertebralis izmokat, brachialis plexust, nervus phrenicust, a vertebraalis artériákat és vénákat tartalmazza.

A tumorterjedés útjait az 2. táblázat szemlélteti.

## 2. táblázat: Az orrgarattumorok terjedési formái

Lateralis: parapharyngealis tér → masticator tér → parotis tér  
 Dorso-lateralis: carotis tér → carotiscsatorna  
 Proximalis, intracranialis:  
 csontdestrukción át, iköböl, ékcsont testén át → sella régiójába  
 for. lacerum → sinus cavernosus (II–VI. agyidegek)  
 masticator tér → for. ovale (V/3) → sin. cavernosus → középső scala  
 carotiscsatorna → fossa jugularis → hátsó scala  
 Dorsalis:  
 retropharyngealis tér → praevertebralis tér → paraspinális tér → gerincscsatorna  
 Ventralis:  
 → orrüreg, rostasejtek  
 → pterygoideus patkó → fossa pterygopalatina → arcüreg  
 Distalis:  
 → mesopharynx → lágyszájpad → tonsillaágy → szájfenek  
 → submandibularis tér

## Betegek, alkalmazott vizsgálati módszer

Dolgozatunkban 84 szövettanilag igazolt epipharynx-tumorban szenvedő betegnél CT- és/vagy MR-vizsgálattal elemeztük a tumor lehetséges terjedési irányait, valamint jelentőségüket a terápia megválasztásában, illetve a betegség kimenetelében. Recidív daganatot 34 betegnél vizsgáltunk, a recidíva az első sugárkezelés befejezését követően átlagban 27 hónap elteltével jelent meg.

A feldolgozáskor 48 CT-és 51 MR-vizsgálatot analizáltunk. Tizenöt betegnél mindkét vizsgálat elkészült, így a két módszert össze tudtuk hasonlítani. A betegek nem és kor szerinti megoszlása: 59 férfi, átlagos életkor 57 év (31–79 év) és 25 nő, átlagos életkor 53 év (32–69 év).

A betegek először klinikai vizsgálaton estek át, tükrözésen, endoszkópián és a látottak alapján mintavétel is történt a kérdéses lágyszájból. Akkor is elvégeztük a CT-

és/vagy MR-t, ha a klinikai vizsgálatok direkt elváltozást nem találtak, de a panaszok vagy a klinikai tünetek OG-tumorra vagy annak recidívájára utaltak.

A daganatok szövettani típus szerinti megoszlását az 3. táblázat mutatja. Valamennyi recidív OG-daganat laphámcarcinoma volt.

## 3. táblázat: Orrgaratdaganat miatt vizsgált 84 beteg megoszlása a daganat szövettani típusa szerint

Laphámcarcinoma	61
Lymphoma	15
Adenocarcinoma	2
Adenoid cysticus carcinoma	2
Malignus haemangiopericytoma	1
Malignus fibrosus histiocytoma	1
Rhabdomyosarcoma	1
Chondrosarcoma	1
Összes	84

A CT/MR-vizsgálatkor meghatároztuk a tumor méretét, elhelyezkedését és terjedését. Figyeltük a garatfal, környező csontstruktúra állapotát, az orr és melléküregek státuszát, az intraspinalis, intracranialis és perineuralis terjedés lehetőségeit. Különleges figyelmet szenteltünk a nyaki lágyszöveteknek. Meghatároztuk a nyirokláncok állapotát is.

A CT-vizsgálatok (48 vizsgálat – 39 hagyományos, 9 spirál módban), folyamatos axiális szeletekkel készültek a suprasellaris cisternától distal felé a mellkasbemenetig. Az infraorbitomeatalis vonallal párhuzamosan 3–5 mm vastagságú szeleteket készítettünk, kontrasztanyag alkalmazása mellett. Intracranialis terjedés gyanújakor, 28 esetben, a vizsgálatot coronalis rétegekkel is kiegészítettük, melyek síkja az OG-tetőre volt merőleges.

Az MR-vizsgálatok (51 vizsgálat) magas térerejű berendezésekkel (1 és 1.5 Tesla), magas térbeli felbontást biztosító antennával és mérésmóddal készültek. Mindhárom fókuszban történtek mérések, T1, T2 súlyozott és a zsír elnyomását eredményező STIR szekvenciákat használtunk. Négy beteg kivételével (nem adták belegezésüket a kontrasztanyag alkalmazásához) kontrasztanyagot is adtunk (Gd-DTPA, 0,1 ml/tskg), utána T1 súlyozott mérések készültek, zsírelnyomással vagy a nélkül.

Azoknál a betegeknél, akik CT- és MR-vizsgálaton is átestek, a két módszert összehasonlítva aszerint is értékeltük, hogy a lágyszövetben való terjedés és a csont-destructio milyen mértékben ítéhető meg az egyik vagy a másik módszerrel.

## Eredmények

A betegek több mint fele (46 beteg, 55%) tapintható nyaki nyirokcsomó miatt fordult kezelőorvosához. Huszonnégy esetben az első tünet orrvérzés vagy/és orrdugulás volt. A betegek negyede fül eredetű panaszokat, halláscsökkenést, tinnitust is említett. A betegek kb. egyharmada panaszkodott fejfájásról. Intracranialis terjedéskor (38 beteg) trigeminális arcfájdalom és anaesthesia, a szemmozgató idegek és a hypoglossus paresis voltak a leggyakoribb panaszok (13 esetben), de a klinikai kép a többi betegnél jellegtelen volt. A recidív daganatok (34 eset-

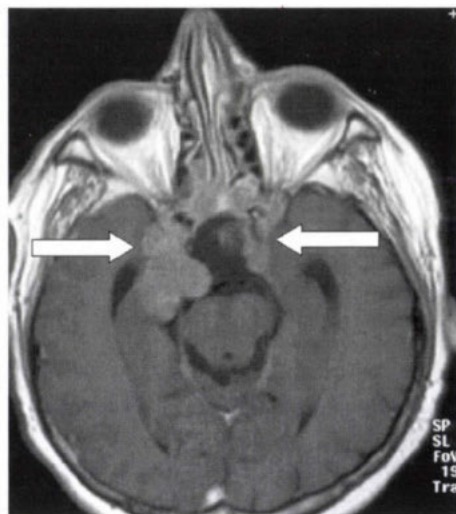




2. ábra: Axiális síkú MR-réteg. Recidív OG-carcinoma, a mélyben alakult ki, intracranialisan terjed



3. ábra: Coronalis síkú CT-felvétel. Bal oldalon parapharyngealis, infratemporalis tumorterjedés (fekete nyíl), széles bázisdestrukció, intracranialis terjedés (fehér nyíl)



4. ábra: Axiális síkú MR-réteg. Tumorterjedés mindkét sinus cavernosusban

ben) csaknem felénél, 16 betegnél az endoszkópos kép nem mutatta az elváltozást, mivel a daganat a mélyben, a nyálkahártya alatt újult ki (2. ábra).

**Lateralis terjedés.** A tumor 58 betegnél (69%) parapharyngealisan terjedt, egyrészt lateral felé, másrészt a tumorosan infiltrált submucosából dorsolateralisan a parapharyngealis tér retrostyloid részébe (39 esetben), azaz a carotis tér bázis alatti szakaszába. Onnan tizenkét esetben (14%) betejedt a csontos carotiscsatornába és 7 betegnél (8%) a fossa jugularis keresztül vált intracranialissá. További lateralis irányú terjedés a masticator térben 18 betegnél (21%) volt kimutatható (3. ábra). Kétoldali tumorterjedést 21 betegnél (25%) láttunk.

**Proximalis terjedés.** Intracranialis terjedés 38 betegnél (45%) volt kimutatható, a koponyabázis destructióját 25 betegnél (30%) láttuk. A folyamat 14 betegnél (17%) betejedt az iköbölbe, onnan 4 esetben az intracraniumba is. A foramen lacerumban 12 (14%) betegnél, a masticator térből a foramen ováln át 10 (12%) esetben láttunk tumorinfiltrációt. A kóros látványos denzitás a bázisdestrukción át, forameneken és csatornákon keresztül 13 esetben (15%) terjedt a sinus cavernosusba (3. és 4. ábra).

**Distalis terjedést** a mesopharynxban (tonsilla-ágyban, lágyszájpadban) 15 betegnél (18%) tapasztaltunk.

**Ventralis terjedés** 16 esetben (19%) volt megfigyelhető, 9 betegnél (11%) a medialis pterygoideus izom mentén a processus pterygoideus destructiójával jutott a tumor a fossa pterygopalatinába, a pterygomaxillaris fissurába, az orrüregbe, 11 betegnél (13%) a rostasejtekbe, 7 betegnél (8%) a sinus maxillarisba is. Tizenkét betegnél (14%) az orrgarat üregét kitöltő daganat meghaladta a choanát és csontdestrukció nélkül, direkt terjedt az orrüregbe.

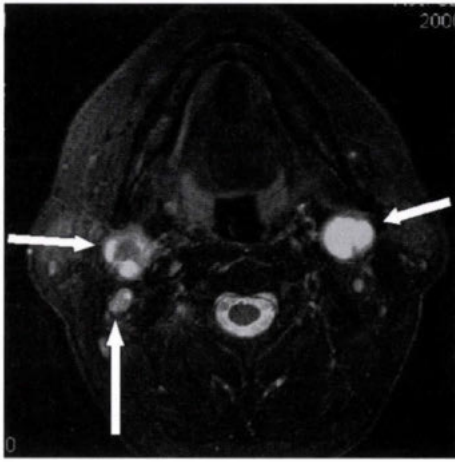
**Dorsalis terjedés** a retropharyngealis, prevertebralis térben 15 (18%) esetben volt megfigyelhető, 5 betegnél (6%) intraspinalis, 4 esetben paraspinális terjedés is.

**Perineurális terjedés** lehetőségét a tumor elhelyezkedése, terjedése szerint 18 (21%) betegnél vetettük fel a direkt és indirekt jelek alapján. Direkt jelnek tartottuk az ideg megvastagodását, az ideghez tartozó foramen kiszélesedését, az ideg lefutása mentén elhelyezkedő tumoros infiltrációt és a sinus cavernosusba történő tumoros propagációt.

Indirekt jelként az atrophias izom STIR szekvenciával magasabb jelintenzitását és fokozott halmozását, valamint a környező zsír kompenzatorikus felszaporodását láttuk.

**Nyirokcsomó metastasist** 64 betegnél (76%) mutatunk ki CT/MR-rel. Az első szűrő érintettségét, kóros retropharyngealis lateralis ún. Rouvier-nyirokcsomókat (5 mm-nél nagyobb és/vagy kóros szerkezetű) 51 betegnél (61%) diagnosztizáltuk. A második nyirokcsomóiban, a jugularis és az accessorius láncban 44 betegnél (52%) véleményeztünk metastasist (itt az 1 cm-nél nagyobb és/vagy kóros szerkezetű csomók tekinthetők áttétesnek, 5. ábra). A tumorterjedést 35 esetben (42%) tartottuk kétoldalinak. Saját anyagunkban az OG tumorok terjedését a 4. táblázat szemlélteti.





5. ábra: Axialis síkú MR-réteg. Metasztatikus nyirokcsomók

4. táblázat: Az orrgaratdaganatok terjedése – saját eseteinkben (84 OG tumornál)

Terjedés irányai	Esetek száma	%
Lateralis	58	69
parapharyngealis tér	58	69
dorsolateralis	39	46
carotis tér → csontos carotiscsatorna	12	14
masticator tér	18	21
Proximalis intracranialis:	38	45
sinus cavernosus	13	15
bázisdestructio	25	30
ikébőlbe terjedés	14	17
intracranialis	4	5
for. lacerum	12	14
for. ovale	10	12
carotiscsatorna	12	14
fossa jugularis → hátsó scala	7	8
Dorsalis – retropharyngealis, prevertebralis	15	18
paraspinalis tér	4	5
gerinccsatorna	5	6
Ventralis	16	19
Orrüreg (direkt terjedéssel)	12	14
Rostasejtek	11	13
pterygoideus patkó destructio	9	11
fossa pterygopalatina → arcüreg	7	8
Distalis – mesopharynx	15	18
Perineuralis	18	21
Nyirokszűrők	64	76
Kétoldali	35	42
Retropharyngealis lateralis	51	61
Jugularis, accessorius	44	52

## Megbeszélés

Az OG klinikai vizsgálata megtekintéssel, indirekt tükrözéssel, valamint direkt endoszkópiával (merek, ill. flexibilis eszközzel) történik. Daganatos elváltozásai a nyálkahártyatérben fejlődnek, leggyakoribb szövettani típus a planocellularis carcinoma, melynek kedvenc kiindulási helye a recessus pharyngeus lateralis és az epipharynxtető, innen terjed a tumor a mélybe. A klinikai tünetek függnak attól, hogy a tumor hol helyezkedik el. A felületesen elhelyez-

kedő carcinoma rendszerint tünetmentes, és mind klinikai, mind radiológiai módszerrel nehéz elkülöníteni az adenoid szövettől. A betegek több mint felénél első tünetként tapintható nyaki nyirokcsomó jelentkezik a felső jugularis és/vagy az accessorius láncban. A terjedés korai formája a submucosában infiltrálja a musculus veli palatinit, mely a tuba auditiva hibás működését okozza, és következményes serosus otitis mediát eredményez. A nasalis obstructio, epistaxis, trismus a daganat terjedésével kapcsolatos tünetek. Idegi tünetek az irodalom szerint kb. 10%-ban jelentkeznek, mi 13 betegnél (15%) diagnosztizáltuk.

A daganat felfedezésekor az esetek közel 80%-ában már nyirokcsomóáttét is kimutatható, 50%-ban mindkét oldalon. A nyirokcsomók áttétképződése nincs arányban a primer tumor méretével. Az ismeretlen eredetű nyaki laphámcarcinoma nyirokcsomó-metasztázisok felét orrgaratcarcinoma okozza. A tumorterjedés első szűrői a retropharyngealis lateralis nyirokcsomók, innen lép a folyamat az accessorius és a jugularis nyirokcsomóláncokba (21).

Lymphománál az elváltozás elhelyezkedése gyakran szimmetrikus, az epipharynxtetőt, lágyszájpad ívét vastagítja meg, de az oldalsó garatfalra is ráterjed, és az egész Waldeyer-gyűrű nyirokállományát, valamint a környező nyirokcsomókat is infiltrálhatja. Ha a lymphoma a nasopharynxra lokalizálódik, a planocellularis carcinomától nem különíthető el, sem CT-vel sem MR-rel (20).

A fasciák és nyaki terek jelentősége, hogy meghatározzák a kóros elváltozás terjedését. A fasciák által határolt nyaki lágyrészterek ismeretében sokkal hatékonyabban lehet az elváltozás lokalizációját feltérképezni, terjedésének módját megérteni és az anatómia ismerete segít a differenciáldiagnózisban is (10, 11).

A malignus elváltozás korai jele a garatfal megvastagodása. A kezdeti infiltráció kötegezettséget okoz a környező terekben, a levator- és a tensor palatini izmok körül. A folyamat további terjedésekor a tumor vagy átszövi a pharyngobasilaris fasciát, vagy annak szabad alsó szélé alatt terjed át a mély nyaki lágyrészterekbe. Vizsgálataink szerint, az irodalommal megegyezően a parapharyngealis tumorterjedés volt a leggyakoribb (69%), abból 46% dorsolateralis irányba húzódtott (10, 21).

Dorsalis irányú terjedéskor, a retropharyngealis tér infiltrációja után, a praevertebralis izmok érintettsége és clivusdestructio jöhet létre. A két tér egymástól ritkán különíthető el.

Ha a tumor distal felé húzódik, infiltrálja a lágyszájpadot és a garatíveket.

Ventralis irányú terjedés esetén a tumor betérjedhet az orrüregbe, arcüregekbe, rostasejtekbe, destrúálhatja a pterygoideus patkó lemezeit.

Az orrgaratdaganatok különleges jelentőségét a koponyabázis szomszédsága adja (9, 10, 11, 21, 24), és az esetek közel felében a koponyabázis a tumorterjedés részévé válik, csontdestrúcióval vagy anélkül (4). A foramen ovale (V/3 agyideg lép ki), sinus cavernosus (III–VI. agyidegek), a carotiscsatorna, fossa jugularis (IX–XII. agyidegek), sella turcica és a clivus mind szoros kapcsolatban vannak az OG-nyál-



kahártyával. A tumor proximalis terjedése a pharyngobasilaris fasciától medialisán a foramen lacerum vagy a sinus sphenoidalis felé vezet, a pharyngobasilaris fasciától lateral felé a foramen ovale, a carotiscatorna és a fossa jugularis jelenti a terjedés útját. A kóros lágyszövetinfiltráció a preformált nyílásokon át vagy csontdestrució révén válik intracranialisá. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan eseteink 45%-ában tapasztaltunk intracranialis terjedést.

A perineuralis tumorterjedés útja korrelál a tumor elhelyezkedésével (2). A nervus trigeminus és a szemmozgató idegek koponyabázis közeli szakaszának tumoros infiltrációja gyakori. Az V/3 ideg tumoros infiltrációjával azoknál a betegeknél találkozunk, akiknél a masticator tér tumoros infiltrációja is kimutatható. Perineuralis terjedés mellett szól a beidézett izmok atrophiaja.

A modern képalkotó módszerek feladata, hogy pontosan határozzák meg az elváltozás elhelyezkedését és terjedését, azaz a tumor valódi stádiumát, a nyirokcsomók állapotát és az esetleges távoli metasztázisokat. A pontos stádiummeghatározás fontos terápiás és prognosztikai jelentőséggel rendelkezik. A kutatások szerint a parapharyngealis, mesopharyngealis és idegi terjedés negatív prognosztikai faktorok (6, 12).

A CT- és MR-képeken a garat normális anatómiája megváltozik, a lumen deformált lesz, benne és környezetében térfoglaló lágyszövetterime, kóros infiltráció mutatkozik, kóros lágyszövetgócokkal, gyakran a csontos koponyabázis destrúciójával. A CT és az MR egyaránt jól mutatja a mélybe terjedés mértékét. Az MR-vizsgálat egyre inkább előtérbe kerül, mivel bármely sík ábrázolása lehetővé válik, felbontóképessége lágyszövet vonatkozásában jobb, mint a CT-é (9). Az MR érzékenyen és pontosan megmutatja a csontos koponyabázis mentén elhelyezkedő kóros lágyszövet folyamatot, az intracranialis tumorterjedés irányait. A perineuralis tumorterjedés direkt és indirekt jelei MR-rel jobban kimutathatók, mint CT-vel. A csontvelő részvétele is jobban meghatározható MR-rel, mint CT-vel (18). CT után MR-t is alkalmazva 25%-kal növekszik a tumorstádium-meghatározás pontossága. Amennyiben a csontos koponyabázis destrúált, a csont corticalisának destrúcióját a CT eredményesebben határozza meg (5, 7, 8, 19, 21).

A metasztatikus nyirokcsomók kimutatása részben méret, részben szerkezet függvénye. Az első nyirokszűrő, a retropharyngealis laterális lánc, rejtett helyzetű, főleg, MR-rel vizsgálható. Ebben a láncban 5–6 mm-es nyirokcsomó már kórosnak tekinthető, de a jugularis és accessorius láncokban csak 1 cm-es lágyszövetgóc veti fel a metasztázis lehetőségét. A centrális necrosis kimutatása, mérettől függetlenül, a legszenzitívebb jel metasztázisra. Az elmosódott széli kontúr tokáttörésre utal, rossz prognosztikai jel (21, 23, 24).

Az OG-tumorsejt-ellátásában elsődleges a sugárkezelés, mivel a koponyaalap közelsége miatt sebészi úton a tumorszeleket biztonsággal eltávolítani nem lehet. A CT/MRI által kimutatott stádium teszi lehetővé a terápia meghatározását, a sugárterápia fajtájának kiválasztását, valamint a besugárzási mező

kijelölését (13, 15, 17). Az irradiáció komplikációi a besugárzott térfogat csökkenésével együtt csökkennek. A kiterjedt, mélyen infiltráló tumoroknál, koponyaalapi destrúciónál, kombinált kemo-radioterápia alkalmazandó. A betegek túlélése nyirokcsomóáttét mellett alacsonyabb. A sugárterápia után megmaradt, reziduális vagy recidív nyirokcsomók eltávolítása javítja a túlélés esélyét.

A beteg esélyeit rontja, ha a daganat előrehaladott stádiumú, a nyirokcsomó-metasztázis kiterjedt és ha hematogén disszemináció is jelen van. (15) A T1 tumorstádiumnál magas a gyógyulás aránya, 80–100%-os. Az összes stádium ötéves túlélése 35–65%. Metasztázis felmérésére, a mellkasi és hasi szervek megítélésére rutinszerűen kétirányú mellkasfelvétel, hasi UH-vizsgálat történik, szükség szerint mellkasi és hasi CT-vel kiegészítve. Recidív epipharynxcarcinománál a tumorterjedés felméréséhez egésztest-PET-vizsgálat is indokolt lehet (16, 22).

Igen fontos, hogy a sugárkezelés befejezése után három hónappal státust rögzítő képalkotói vizsgálat is készüljön, mely a követéskor az összehasonlítás alapjául szolgál, és lehetővé teszi a recidíva korai kimutatását.

## Következtetés

A betegség prognózisa, az alkalmazandó terápia nagyban függ attól, hogy a diagnózis felállításakor a tumor milyen stádiumú. A CT/MR által kimutatott stádium pontossága teszi lehetővé a terápia helyes megválasztását. A tünetek jelentkezésekor, a diagnózis felállításakor az esetek közel 80%-ában már nyirokcsomóáttét is van – csaknem felénél kétoldali.

Az OG-daganatok különleges jelentőségét a koponyabázis szomszédsága adja, az irodalmi adatok szerint az esetek felében a koponyabázis a tumorterjedés részévé válik. A nyaki fasciák és terek klinikai jelentősége a kóros elváltozás terjedésének meghatározásában rejlik.

Az MR kiváló felbontóképessége lágyszövet vonatkozásában és multiplanáris képalkotása miatt alkalmas a tumor és a környező ép lágyszövet elkülönítésére, a perineuralis tumorterjedés vizsgálatára, valamint a bázishoz közeli intracranialis viszonyok felmérésére.

A CT a csontszerkezet állapotát, az arckoponya és a rhinobasis ép vagy destrúált voltát jobban ábrázolja, mint az MR.

Törekedni kell arra, hogy a betegek olyan szakintézményben kaphassanak ellátást, ahol megfelelő diagnosztikai és terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre.

**IRODALOM:** 1. AJCC Cancer Staging Handbook, from the AJCC Cancer Staging Manual fifth edition, American Joint Committee on Cancer. Lippincott Williams & Wilkins, 1998. – 2. Blandino, A., Gaeta, M., Minutoli, F., és mtsai.: CT and MR findings in neoplastic perineural spread along the Vidian nerve. *European Radiology*, 2000, 3, 521-527. – 3. Csáki Cs., Bors J.: Daganatos betegségek epidemiológiája és epidemiológiai meghatározóinak vizsgálata. Medi-



cus Universalis, Supplementum, 1999. – 4. Chong, V. H. F., Fan Y. F.: Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. Clin. Radiol., 1996, 51, 625-631. – 5. Chua, D. T. T., Sham, J. S. T., Kwong, D. L. W.: Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, 41, 379-386. – 6. Chua, D. T., Sham, J. S., Kwong, D. L., és mtsai.: Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. Cancer, 1996, 78, 202-210. – 7. Cooper, J. S., Cohen, R., Stevens, R.E.: A comparison of staging systems for nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 1998, 83, 213-219. – 8. Gillespie, J. E., Gholkar, A.: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Neck. London, Chapman & Hall Medical, 1994. – 9. Gödény M.: A fej és a nyak CT és MR vizsgálata. In A test CT és MR vizsgálata. Szerk.: Szláv, L., Springer Hungarica, Budapest, 1993. – 10. Harnsberger, H. R., Osborn, A. G.: Differential Diagnosis of Head and Neck Lesions Based on Their Space of Origin. I. The Suprahyoid Part of the Neck. AJR, 1991, 157, 147-154. – 11. Harnsberger, H. R.: Handbook of head and neck imaging. Mosby, St. Louis, 1995. – 12. Heng, D. M., Wee, J., Fong, K. W., és mtsai.: Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 1999, 86, 1912-1920. – 13. Kásler M.: Onkoterápiás protokoll. Springer Hungarica, 1996. – 14. Kásler M.: Onkoterápiás irányelvei. B + V (medical & technical) Lap- és Könyvkiadó Kft.,

2001. – 15. Lee, A.: Staging and prognostic factors in NPC-the HK experience. UICC Workshop on Nasopharyngeal Cancer: Issue and challenges. UICC; 1998, 77-79. old. – 16. Lengyel E., Baricza K., Somogyi A. és mtsai.: Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése. Orv. Hetil., 2002, 41, 29-36. – 17. Leung, T. W., Stewart, Y. T., Wing-Kin, Sze. és mtsai.: Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Rad. Ocol. Biol. Phys., 2000, 48, 1331-1338. – 18. Mack, M. G., Vogl, T. J.: MR imaging of the head and neck (Review article) European Radiology 1999, 7, 1247-1252. – 19. Mukherji, S. K., Pillsbury, H. R., Castillo, M.: Imaging squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: what clinicians need to know. Radiology. 1997, 205, 629-647. – 20. Németh Gy.: Sugárterápia, Springer Kiadó, Budapest, 2001. – 21. Som, P., Curtin, H. D.: Head and neck imaging. Mosby, St. Luis, 1996. – 22. Udvaros I., Szakáll Sz., Oberna F. és mtsai.: Pozitronemissziós tomográfia a fej-nyaki tumorok diagnosztikájában. Magyar Onkológia, 2001, 45, 169-172. – 23. Vogl, T. J.: MR imaging of the head and neck. European Radiology, 1999, 7, 1247-1252. – 24. Wakisaka, M., Mori, H., Fuwa, N., és mtsai.: MR analysis of nasopharyngeal carcinoma: correlation of the pattern of tumor extent at the primary site with the distribution of metastasized cervical lymph nodes. European Radiology, 2000, 6, 970-978.

(Gödény Mária dr., Budapest, Ráth Görgy u. 7-9. 1122  
e-mail: godeny.maria@oncol.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Őszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

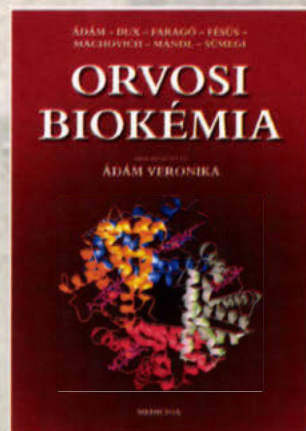
Prof. Dr. Renner Antal

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

## Orvosi biokémia

Szerkesztette: Ádám Veronika

A tankönyv tartalmazza az alapvető biokémiai ismereteket, a szervezetet felépítő molekulák egyszerű leírásától a folyamatok szabályozásáig. A szerzők összefoglalják a gyakorlati orvostudományban is egyre nagyobb jelentőségű molekuláris biológia tudásanyagát. Az orvostanhallgatókon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet azoknak az érdeklődő orvosoknak is, akik szakmájuk egy-egy problémájának megértéséhez szeretnék megismerni a molekuláris történéseket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.



Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 600 oldal Bolti ár: 8900 Ft



# A cukorbetegség ugyan nem gyógyítható, de tüneteit jelentősen enyhíthetők



**A Bio-Króm** – természetesen segíti vércukorszintjének egyensúlyban tartását, mivel aktív szerepet játszik a szervezet szénhidrát-anyagcseréjében.

Egy egyszerű nyomelem, a króm napi pótlásával segíthet szervezetének inzulin-felhasználásában, és ezáltal a szénhidrát-, zsír- és fehérjeanyagcserében is. Habár a króm nem gyógyítja a cukorbetegséget, de javítja a sejtek inzulinérzékenységét, stabilizálja a vér glukóz-koncentrációját és megelőzi a túlzott inzulin kiválasztást.

Egy tanulmányban amerikai kutatók igazolták, hogy azoknál az időskori/II-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél, akik napi 1000 mcg szerves krómtartalmú kiegészítőt kaptak, jelentős javulás volt megfigyelhető a szervezet cukor- és zsíryanycseréjében, illetve inzulinfelhasználásában is.

Forrás: Beneficial Effects of Chromium for People with Type II Diabetes (A króm jótékony hatása II-es típusú cukorbeteggeken) Diabetes, vol. 45, p. 124A, abstract no. 454, 1996.

A króm azáltal, hogy segíti a szervezet cukor-transzport működését, képes a vérből a cukrot a sejtekhez gyorsan eljuttatni. Így elkerülhető a hirtelen jelentkező fáradtság, fejfájás, ingerlékenység és indokolatlan éhségérzet, melyek az instabil vércukorszint jellemző tünetei.

**A Bio-Króm** minőségi szerves krómot tartalmazó étrend-kiegészítő készítmény, mely magas bio-hasznosulású GTF-krómot tartalmaz.

**A Bio-Króm** stabil, és megbízható felszívódást biztosít a szervezet számára, és szedése hosszú távon is biztonságos, mellékhatásoktól mentes.

Keresse az Arany Mozsárral jelölt termékeket a gyógyszertárakban és a gyógynövényboltokban. Minőségi dán készítmény a Pharma Nord-tól.

**További információért kérjük, hívja a Pharma Nord Kft-t az (1) 2360-565-ös telefonszámon.**



## A króm(III)ion fokozza a glukóz hasznosulását 2-es típusú diabetes mellitusban

Keszthelyi Zsuzsa dr., Past Tibor dr., Koltai Katalin dr., Szabó Levente dr. és Mózsik Gyula dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs (igazgató: Mózsik Gyula dr.)

**Bevezető:** Napjainkban a 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája nagymértékben nő. Bár az inzulinrezisztencia a teljes populációban meglehetősen gyakori, a manifeszt 2-es típusú diabetes mellitus ennél ritkább, mivel a szervezet az inzulinszekréció fokozásával egy ideig megfelelő kompenzációra képes. Évtizedek óta folynak arra irányuló vizsgálatok, hogy mi a króm(III)ionok szerepe a humán glukózmétabolizmusban, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus megelőzésében. **Célkitűzések:** A szerzők a króm(III)vegyületek glukózmétabolizmusban betöltött szerepét vizsgálták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében. Vizsgálatuk arra irányult, vajon kimutatható eredménnyel jár-e az orális krómkezelés az egyéb antidiabetikus kezeléssel kombinálva. Megfigyelésük során 8 beteget vontak be a vizsgálatba, akik orális antidiabetikus kezelésben részesültek. Betegeiknél 6 hónapig alkalmazták a krómpótlást,  $2 \times 50 \mu\text{g}$  mennyiségben, orálisan *sachet* formájában. **Módszerek:** A szerzők a betegek szénhidrát- és lipidanyagcseréjét követték nyomon a laboratóriumi eredmények alapján a hathónapos vizsgálat előtt, annak során, illetve azt követően. **Eredmények:** A vizsgálat hatodik hónapjának végére a koleszterinértékek szignifikánsan, a  $\text{HbA}_{1c}$ -értékek a szignifikanciahatárhoz közeli értékekre csökkentek. Vizsgálati eredményeik azt igazolták, hogy a három vegyértékű szerves krómvegyület orális alkalmazása hatásos a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésében, kiegészítő terápiaként alkalmazva.

**Kulcsszavak:** króm, diabetes mellitus

**Chromium (III)-ion enhances the usefulness of glucose in type 2 diabetes mellitus.** *Introduction:* The prevalence of the type 2 diabetes mellitus is still growing. Although the occurrence of insulin resistance is quite frequent in the whole population, diabetes not always develops because for a time the compensating mechanism avoids it. In a frequent variation of type-2 diabetes the disease is not the result of an alteration in the insulin receptor or the glucose transporter, but a genetically determined defect of the postreceptorial intracellular signaling mechanism plays a role in its occurrence. There have been investigations for decades to find out more about the role of chromium (III) ions in glucose metabolism and in the prevention of type-2 diabetes. It has also been investigated if chromium substitution can prevent or treat those forms of diabetes where chromium deficiency is suspected to be in the background of the disorder. *Aim:* The aim of our present investigation is to test the role of chromium (III) compounds in glucose metabolism that are known from literature. The authors examined the effect of oral chromium supplementation on antidiabetic treatment. Chromium supplementation was applied for 6 months. *Methods:* Before, through and after the investigation changes in the patient's carbohydrate and lipid metabolism were followed by laboratory tests. *Results:* At the end of our examination the cholesterol level significantly, the  $\text{HbA}_{1c}$  level close to the significant value decreased. Due to their results the authors presume that chromium (III) compounds may be effective in the treatment of patients' with decreased glucose tolerance or type-2 diabetes mellitus as a supplement to their therapy.

**Key words:** chromium, diabetes mellitus

A három vegyértékű króm glukóztoleranciában játszott szerepének 1959-es felfedezése óta számos tanulmány foglalkozott a táplálékkal bevitt króm glukóz- és lipidanyagcserében betöltött szerepével (1). A lipidmetabolizmusban a króm valószínűleg az inzulinhatás potenciózásán keresztül hat. Ismert, hogy az inzulin perifériás hatástalansága következtében fokozódik a szabad zsírsavak felhalmozódása, továbbá az oxidációjuk is. Fokozódik a máj triglicerid- és VLDL- (very low density lipoprotein) produkciója is (2). Feltételezett, hogy a krómhiány hyper-

és hypoglykaemiát egyaránt okozhat, amelyek kezelése krómmal valószínűleg az inzulinhatás normalizálásán alapul (11). Az inzulin hatásának potenciózása miatt kevesebb inzulinra van szükség, ezért a széruminzulin szintek is csökkennek 2-es típusú diabetes mellitusban (ahol egyébként hiperinzulinémia van jelen) (3). A vizsgálatok szerint a króm depléciója többlet szénhidrát fogyasztása esetén észlelhető, a vesén keresztül történő fokozott krómvesztés miatt alakul ki. Ennek magyarázata, hogy a szénhidrátok túlzott fogyasztása esetén a krómraktárból



nagy mennyiségű króm szabadul fel, mely a vesén keresztül ürül ki. A krómhiány hátterében még a túlfinomított ételek fogyasztása áll, mely a krómbelvitel elégtelenségét okozza (5).

Több feltételezés van azzal kapcsolatban, hogy milyen a króm és az inzulin interakciója (4). Az egyik szerint a króm az inzulinmolekulát stabilizálja, esetleg konformációváltozást okoz az inzulinmolekulán, így megváltoztatja annak receptorkötését. Lehet, hogy az inzulinreceptoron keresztül hat a tirozin-kináz aktivitásának fokozása útján (9, 21). A biológiaiilag aktív krómvegyület a króm mellett nikotinsavat és aminosavakat tartalmaz (10). A három vegyértékű króm nélkülözhetetlen nyomelem, amely a glukóz- és a lipidanyagcserében fontos szerepet tölt be. A króm elégtelen mennyiségű bevitel csökkenti a glukóztoleranciához, diabetes mellitus kialakulásához, hyperlipidaemiához, következőképpen cardiovascularis megbetegedések kialakulásához vezethet (18). A krómhatás következménye feltételezhetően az inzulinhatás erősítése, az inzulináz enzim gátlása és a működő inzulinreceptorok számának növekedése (20). Igazolták, hogy az inzulinreceptoroknál a króm hatására stimulálódik az inzulinreceptor tirozin-kináz aktivitása (9, 21). A króm(III)-ion napi szükséglete 50–200 µg (20). Jelenleg ismert, hogy a táplálkozással bevitt króm mennyisége nem éri el az optimális értéket.

### **A vizsgálat során alkalmazott biológiaiilag aktív szerves króm(III)vegyületeket tartalmazó élelmi rostkészítmények, illetve előállítására kidolgozott szabadalmunk**

A diabeteses betegeken végzett kontrollált vizsgálat kivitelezéséhez, a gyógyszerészeti normáknak megfelelően készített és szigorúan ellenőrzött, több ezer kiszerelési egységnyi, króm(III)tartalmú készítményre volt szükség.

A króm(III)ion-készítményeknek célszerűen a következő fő tulajdonságokkal kellett rendelkeznie:

- jól definiált, kellően nagy komplex stabilitási állandóval és megfelelő biohasznosulási értékkel rendelkező vegyület formájában tartalmazza a három vegyértékű krómot;
- a króm mennyisége (50 µg/g) biztonságosan dozírozható legyen mind a készítmény gyártása, mind a felhasználás során;
- a vehiculum jól definiálható legyen;
- a vehiculum tulajdonságai összeférhetőek legyenek az alapbetegség kezelésével;
- a vehiculum ne rendelkezzen farmakológiai aktivitással;
- lehetőleg javítsa, de semmi esetre se rontsa a hatóanyag (króm(III)) biohasznosulását;
- a kiszerelési egység megjelenési formája minimalizálja a gyógyszeradherenciából fakadó bizonytalanságokat.

A fentieknek megfelelő kereskedelmi forgalomban lévő készítmény nem áll rendelkezésre, ezért egy korábbi „Eljárás étkezési rostkészítmények előállítására” [P 22 5179, lajstromszám: 208 476 (1990)] és egy későbbi „Eljárás biológiaiilag aktív krómkomplexet tartalmazó étkezési rostkészítmény előállítására” [P 96 00002, lajstromszám: 217 536 (1996)] vonatkozó szabadalmunk alapján előállított, a vizsgálatához felhasznált és a vizsgálat követelményeinek megfelelő króm(III)ion-készítményt használtuk, amelyet folyamatos minőségellenőrzés mellett laboratóriumunkban készítettünk, illetve kiszereeltünk.

*A használt készítmény fő jellemző adatai:* Vehiculum: étkezési nyersrost, vízkötő kapacitása: 10 g/g rost, olajkötő képessége: 5 g/g rost, vízoldható rész: szabványnak megfelelő. Hatóanyag: kémiai formátuma Cr<sup>3+</sup> (pikolinát)<sub>3</sub>, krómtartalma: 50 µg fém króm/kiszerelési egység. Kiszerelési formája: nagynyomású polietilén fólia sachel.

## **Betegek és módszerek**

### **Betegek**

A vizsgálatot klinikánk járóbeteg-szakrendelésén már hosszabb ideje gondozott, diabeteses betegek bevonásával végeztük. A vizsgálat időtartamát a szakirodalmi tapasztalatok alapján hat hónapban rögzítettük. A vizsgálatba nyolc (életkoruk: 40–65 év), hosszabb ideje (1–10 éve) gondozott, orális antidiabetikummal, illetve inzulinnal kezelt, a vizsgálatban való részvételre önként vállalkozó beteget, illetve egy frissen felfedezett, a vizsgálatra szintén önként vállalkozó egyént vontunk be, akik 2-es típusú diabetes mellitusban szenvednek. A vizsgálatok kivitelezése ambuláns, általunk előre elkészített protokoll alapján, a Lokális Kutatásügyi Bizottság engedélye alapján történt. A vizsgálat során észlelt vitális jeleket, testsúlyváltozásokat és klinikai kémiai paramétereket egyéni követési lap formájában szerint, egyenként rögzítettünk. Az eredményeket átlag ± SEM formában tüntettük fel. A króm(III)kezelés során a vizsgált laboratóriumi paraméterek közötti korrelációt, regressziós egyenes képletét és a p-értéket határoztuk meg.

### **A vizsgálati terv és annak kivitelezése**

A nyolc, hosszabb idő óta gondozott diabeteses beteg, illetve az alapbetegségük kísérőbetegségeként felfogható hyperlipidaemia miatt a következő klinikai kémiai paramétereket vizsgáltuk: éhgyomri vércukor, fruktózamin, hemoglobin-A<sub>1c</sub>, triglicerid, szérumkoleszterin, szérum-HDL-koleszterin mint primeren mért paramétereket, és a szérumkoleszterin/HDL-koleszterin arányt, mint számított jellemzőt, mindezek alakulását statisztikai értékelésnek vettük alá. Az értékelés során vizsgáltuk az egyes, a betegségekre jellemző paraméterek változását a kezelés előtt, majd a kezelés megkezdését követően eltelt idő függvényében.

1. Az egyéni sajátosságok hatásának csökkentése érdekében minden mért értéket a 7 megfigyelési időpont adataiból számított leggyakoribb értékre (MFV = Most Frequent Value) normáltuk. Az MFV a számtani középértékhez hasonló jellegű, de nem paraméteres statisztikai mutató, így az outlierekre kevésbé érzékeny.

2. A mért adatok között a normálás után is voltak kiugró értékek. Mivel a jelenség okát nem ismerjük, ezért a kiugró értékek elhagyását nem tartottuk megengedhetőnek. Azonban úgy csökkentettük a kiugró értékek hatását, hogy a 8 önkéntes adatainak átlagolása előtt az egyes adatokhoz súlyokat rendelünk, és súlyozott átlaggal számoltunk. Vizsgálatonként és személyenként regressziós egyenest illesztettünk a normált pontokra, a leggyakoribb érték szerinti kiegyenlítésessel. Mint nem paraméteres eljárás, nem követeli meg az adatok normális eloszlását. Az eljárás kimenő paraméterei közül az egyenes meredekségét, a tengelymetszetet és a dihéziót határoztuk meg. A dihézió ebben az esetben is szórás jellegű mennyiség, az illesztésbe bevont pontoknak az egyenes körüli koncentrációját



(pontosabban a koncentráció reciprokát) jellemzi. Ezek után, az MFV-regresszió elméletével összhangban, az egyenest meghatározó egyedi pontok súlya:

$$\text{Súly} = 1/(\epsilon^2 + d_i^2), \text{ ahol}$$

$\epsilon$  = az MFV-regresszióból kapott dihézió,

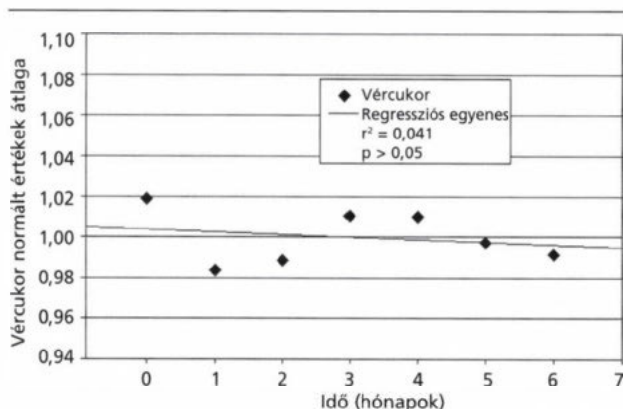
$d_i$  = az  $i$ -edik pontnak az egyenestől mért távolsága

3. A súlyok ismeretében minden időpontra és minden jellemző paraméterre (vércukor stb.) kiszámoltuk a 8 vagy kevesebb önkéntestől kapott, a már előzőleg normált adatok átlagát. Ezeknek az értékeknek az időbeli változását diagramban ábrázoltuk.

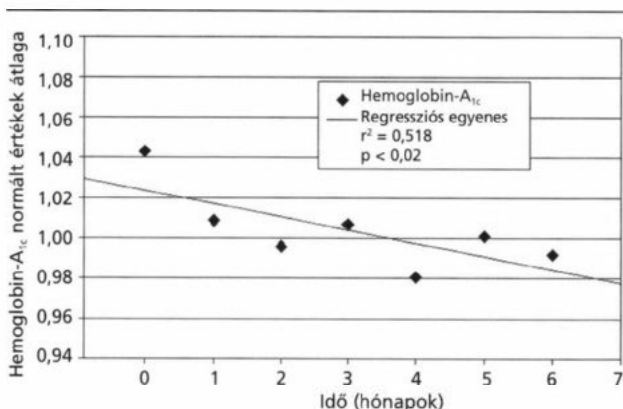
A regresszió számításokhoz tartozó varianciaanalízis során kapott adatok a szignifikancia határát  $p < 0,05$ -nek tekintettük.

## Eredmények

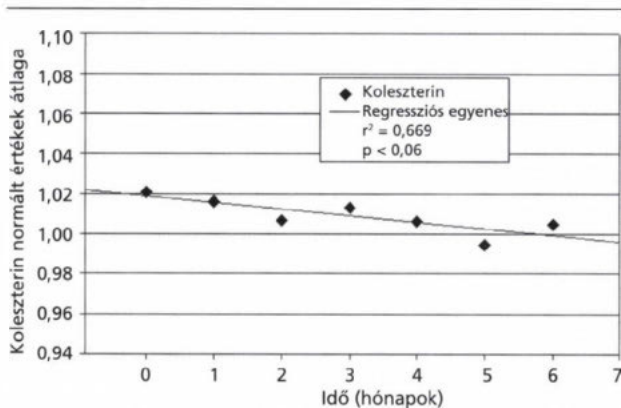
A vizsgálatban részt vevő nyolc betegnél kapott átlagos, idő szerinti jelleggörbéket az 1., 2. és 3. számú ábrák szemléltetik. A statisztikai elemzés szerint a változás mértéke a vércukor ( $r = 0,041$ ,  $p < 0,661$ ), és a  $\text{HgbA}_{1c}$  ( $r = 0,518$ ,  $p < 0,06$ ) majdnem szignifikáns, a koleszterin ( $r = 0,669$ ,  $p < 0,02$ ) esetében a szignifikáns volt. A többi eredmény nem mutatott szignifikáns csökkenést annak ellenére, hogy csökkent az értékük a vizsgálati hat hónap alatt.



1. ábra: A vércukorszint változása a kezelési idő függvényében



2. ábra: A hemoglobin-A<sub>1c</sub>-szint változása a kezelési idő függvényében



3. ábra: A koleszterinszint változása a kezelési idő függvényében

## Egy frissen felfedezett diabeteses eset ismertetése

Egy 40 éves férfi beteg, akit frissen felfedezett diabetes mellitus diagnózisa miatt utaltak be szakrendelésünkre. Panaszaik közül kiemelendő enyhe szájszáradás, homályos látás. Laboratóriumi eredményei emelkedett vércukorszintet és lipidszintet (triglicerid, koleszterin) mutattak. A beteg anamnézisében érdemi megbetegedés, lázas állapot nem szerepelt a megelőző időszakban. Az észlelt beteg hosszabb időn keresztül parenterális táplálásra (amely a króm(III)hiányra vezetett volna) nem szorult, életmódi szokásai között nyomelemhiányt eredményező szelektív vagy kultikus diéta kizárható volt. Családi anamnéziséből kiemelendő, hogy édesanyja is cukorbeteg. A beteg fizikális státusa korának megfelelő volt, belszervi eltérés nem igazolódott. Szemfenéki vizsgálata során retinopathiára utaló jelet nem észlelték. Ketoacidózis nem volt. EKG-görbéje normális volt a vizsgálat előtt, a vizsgálat időszaka alatt és az azt követő vizsgálatok során is.

A betegnél az orális antidiabetikus gyógyszeres terápia helyett (előzetes felvilágosítást követően), krómterápiát alkalmaztunk, a már előzetesen megkezdett diétás kezelés és rendszeres testmozgás mellett. A hathónapos megfigyelés alatt vércukorértékei, lipidparaméterei fokozatosan csökkentek, majd a harmadik hónap végére normális tartományba kerültek. Ezek az értékek stabilizálódtak a vizsgálat hátralévő időszaka alatt, majd azt követően is. Testsúlya a vizsgálati időszakban nem változott. Továbbra is rendszeresen jár ellenőrző vizsgálatra, szénhidrát- és lipidanyagcseréje azóta is, változatlanul egyensúlyban van. Panaszai már az első hónap végére megszűntek, látászavara nem jelentkezett.

## Megbeszélés

Az antidiabetikus kezelést krómterápiával ( $2 \times 50$  mg naponta orálisan) kiegészítve minden esetben a kezelések hatékonyságának növekedését lehetett megfigyelni. A króm(III)-mal elért hatékonyságnövekedés mind az inzulinnal, mind orális antidiabetikumokkal kezelt esetekben is érvényes volt.



A krómszinteket a vizsgálat során nem mértük, egyrészt a költséges eljárás miatt (atomabszorpciós spektrofotométerrel mérhető csak), másrészt a szérum aktuális krómszintje nem ad megfelelő felvilágosítást a szervezet krómraktárát illetően.

A széruminzulinszint változásait nem követtük nyomon, csak következtetni tudunk a mért paraméterek változásai alapján. Célunk nagyobb betegszámú vizsgálat esetén az inzulinszintek vizsgálata is a későbbiekben.

A vizsgált paraméterek között egyértelműen szignifikáns mértékben csökkent az összkoleszterin, mely a diabeteses populációban jelentősen fokozza az arteriosclerosis és a cardiovascularis történések kockázatát. Szintén jótékony hatás figyelhető meg az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány változásában is. Mivel az összkoleszterin-érték szignifikánsan csökkent, illetve a koleszterinfrakción belül a HDL aránya nőtt, ezért a jelentős atherogen hatású LDL-koleszterin-frakció mind abszolút, mind relatív értékben csökkent.

Fontos eredménynek tartjuk azt, hogy a hemoglobin-A<sub>1c</sub>-érték majdnem szignifikáns mértékben csökkent a króm alkalmazása során. Az eredmény azért nem szignifikáns, mert viszonylag kis esetszámot vizsgáltunk, ezért a szórás is nagy volt. Ismert, hogy ez a paraméter a vérvételt megelőző 4–5 hét vércukorértékeinek átlagát tükrözi, ezért valószínűnek tűnik, hogy a króm(III)szupplementáció képes lehet a vércukorérték tartós csökkentésére.

A betegek testsúlya nem változott szignifikáns mértékben a vizsgált hat hónap alatt. A króm hatásánál ismert, hogy a test zsírtartalmát csökkenti, az izomzat tömegét növeli.

Eredményeink alapján cukorbetegségben a krómterápia kiegészítő kezelésként való alkalmazása fontos, ha az eddig alkalmazott antidiabetikumok terápiás hatékonysága csökken. Előzetes klinikai megfigyeléseink alapján feltételezhető, hogy a dózis emelése nélkül is a krómterápia hatékonyan képes fokozni az antidiabetikumok hatását. A jelenség magyarázataként feltehetően az inzulinreceptorok érzékenységének fokozása állhat. Valószínű, hogy a biológialig aktív króm(III)vegyületek szinergista hatást fejtenek ki az inzulinreceptorokra. Ennek a mechanizmusnak a vizsgálata egy későbbi tanulmányunk alapját képezi.

Kezdődő 2-es típusú cukorbetegségben (frissen feltárt elváltozások, enyhe cukoremelkedés) még az orális antidiabetikus kezelés megkezdése előtt érdemes megkísérlni a krómterápiát, majd ennek eredményétől függően dönteni a további terápiás beavatkozásokról.

Az irodalmi és saját vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a három vegyértékű szerves krómvegyületek hatásosak a csökkent glukóztoleranciájú

és a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. Hangsúlyozzuk – nem tekintve egyes speciális eseteket (pl. a közölt esettanulmányt) –, a krómterápiát nem a szokásos antidiabetikus terápia helyett, hanem annak kiegészítésként javasoljuk alkalmazni.

**IRODALOM:** 1. Anderson, R. A., Bryden, N. A., Polansky, M. M.: Serum chromium of human subjects: Effects of chromium supplementation and glucose. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1985, 41, 571-577 – 2. Anderson, R. A., Cheng N., Bryden, N. A. és mtsai: Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 1997 46, 1786-1791. – 3. Anderson, R. A., Polansky, M. M., Bryden, N. A. és mtsai: Chromium supplementation in human subjects: effect on glucose, insulin and lipid parameters. *Metabolism*, 1983, 32, 894-899. – 4. Anderson, R. A.: Chromium and diabetes. *Nutrition*, 1999, 15, 720-722. – 5. Anderson, R. A.: Chromium in the prevention and control of diabetes. *Metabolism*, 2000, 26, 22-27. – 6. Anderson, R. A.: Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1998 17, 548-555. – 7. Bahiriji, S. M., Mira, S. A., Mufti, A. M. és mtsai: The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med. J.*, 2000, 21, 831-837. – 8. Cunningham, J.: Micronutrients as nutraceutical interventions in diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1998, 17, 7-10. – 9. Davis, C. M., Vincent, J. B.: Chromium Oligopeptide Activates Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity. *Biochemistry*, 1997, 36, 4382-4385. – 10. Davis, C. M., Vincent, J. B.: Isolation and Characterization of a Biologically Active Chromium Oligopeptide from Bovine Liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1997, 339, 335-343. – 11. Fox, G. N., Sabovic, Z.: Chromium Picolinate Supplementation for Diabetes Mellitus. *J. Farm. Pract.*, 1998, 46, 83-86. – 12. Glinsmann, W. H., Mertz, W.: Effect of trivalent chromium on glucose tolerance. *Metabolism*, 1966, 15, 510-520. – 13. Hellerstein, K.: Is Chromium Supplementation Effective in Managing Type II Diabetes? *Nutr. Rev.*, 2000, 56, 302-306. – 14. Krzanowski, J. J.: Chromium Picolinate. *J. Florida Med. Ass.*, 1996, 83, 29-31. – 15. Lee, N. A., Reasner, C. A.: Beneficial Effect of Chromium Supplementation on Serum Triglyceride Levels in NIDDM. *Diab. Care*, 1994, 17, 1449-1452. – 16. Liam, G. T., Lewis, J., Greenwood, R. H., Sampson, M. J. és mtsai: Lack of Effect of Dietary Chromium Supplementation on Glucose Tolerance, Plasma Insulin and Lipoprotein Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Int. J. Vitamin Nutr. Res.*, 2000, 70, 14-18. – 17. Lindsay, L. A.: Trivalent chromium and the diabetes prevention program. *Med. Hypotheses*, 1997, 4, 47-49. – 18. Mahdi, G. S.: Chromium deficiency might contribute to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, and atherosclerosis. *Diabet. Med.*, 1996, 13, 389-390. – 19. McCarty, M. F.: Homologous Physiological Effects of Phenformin and Chromium Picolinate. *Med. Hypoth.*, 1993, 41, 316-324. – 20. Mertz, W.: Chromium in Human Nutrition: A Review. *Nutrition*, 1993, 21, 626-633. – 21. Mertz, W.: Interaction of Chromium with Insulin: A Progress Report. *Nutr. Rev.*, 1993, 56, 174-177. – 22. Wise, A.: Chromium supplementation and diabetes. *JAMA*, 1978, 240, 2045-2046. 23. Magyar szabadalom: Eljárás biológiailag aktív krómkomplexet tartalmazó étkezési rostkészítmény előállítására 217 536 lajstromszám, 1996. január 2. Mózsik Gyula, Past Tibor, Szabó Leventéné, Szabó Levente és mtsai. – 24. Eljárás étkezési rostkészítmények előállítására A 23 L1/308, 1/0534, 1990. február 09. Jávör Tibor, Past Tibor, Szabó Leventéné és mtsai. – 25. Draper N. R., Smith H.: *Applied Regression Analysis*, 2nd edition John Wiley, New York, 1981.

(Mózsik Gyula dr., Pécs, Ifjúság út 13. 7643  
e-mail: gyula.mozsik@aok.pte.hu)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!”

Bródy



## Agyvérzést követő T-hullám alternans és torsade de pointes kamrai tachycardia

Tomcsányi János dr., Somló Miklós dr., Frész Tamás dr. és Beck Katalin dr.

Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia (osztályvezető főorvos: Tomcsányi János dr.)

A szerzők a pauza-dependens torsade de pointes típusú kamrai tachycardia egy ritka formáját mutatják be. A malignus ritmuszavart az agyvérzést követő QT-megnyúlás és T-hullám alternans váltotta ki. Az eset kapcsán jelentkező troponin pozitivitás differenciáldiagnosztikai és patomechanikai szerepe eddig ismeretlen volt. Mivel ismereteik szerint hazai közlés még nem volt, az eset kapcsán tárgyalják az agyi történéseket kísérő EKG-eltéréseket és a malignus arrhythmia patomechanizmusát.

**Kulcsszavak:** intracerebralis haemorrhagia, arrhythmia, torsade de pointes, T-hullám alternans, troponin T

**T-wave alternans and torsade de pointes ventricular tachycardia in a patient with intracerebral hemorrhage.** A rare form of pause dependent form of torsade de pointes ventricular tachycardia and T-wave alternans is reported. The life-threatening ventricular arrhythmia was associated with left sided intracerebral hemorrhage and elevated CKMB mass and Troponin T (0,14 ng/ml). The possible pathomechanism of torsade de pointes tachycardia is discussed.

**Key words:** torsade de pointes, T-wave alternans, intracerebral hemorrhage, Troponin T

Az agyvérzést kísérő ritmuszavarok viszonylag gyakoriak, de általában ártalmatlan formában jelentkeznek (8). Nem ritka azonban, hogy az agyvérzést jelentős EKG-eltérések kísérik. Ezek leggyakrabban QT-megnyúlással járó, széles alapú negatív T-hullámok (2). Ennek ismerete két szempontból is fontos. Egyrészt myocardialis ischaemiát utánozhat, másrészt egy olyan repolarizációs inhomogenitásnak lehet a szubsztrátuma, ami az életet veszélyeztető ún. torsade de pointes kamrai tachycardia kialakulásához vezet. Ezen elektromos inhomogenitásnak egy jól látható EKG-jele a T-hullám alternans.

Ezen EKG-eltérések és ritmuszavarok pontos patomechanizmusa nem ismert.

Ezért mind diagnosztikus, mind patofiziológiai szempontból fontosnak és érdekesnek tartjuk esetünk bemutatását, ahol az agyvérzést követően QT-megnyúlást, cardialis enzimkiáramlást és T-hullám alternanssal induló torsade de pointes kamrai tachycardiát észleltünk.

### Esetismertetés

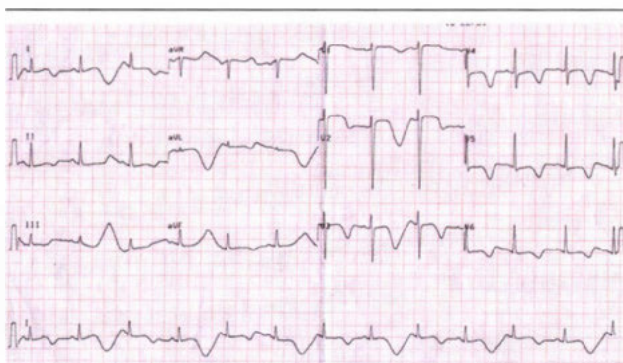
A 71 éves nőbeteget otthonában történő eszméletvesztés miatt szállították kórházunkba. Anamnézisében orális antidiabetikumokkal kezelt diabetesen kívül egyéb betegsége nem volt ismert. Góctünete nincs, kontaktusba nem vonható.

Felvételi EKG-n érdemi eltérés nincsen. 12 órával később negatív T-hullámok alakultak ki az anterolateralis elvezetésekben, és normális elektrolit értékek mellett

emelkedett szérumszintű CKMB (10,7 ng/ml) és troponin T (0,14 ng/ml) miatt coronariaörzönkbe helyezték a beteget.

Átvételkor kontaktusképtelen, vitális funkciói megmaradtak, tarkókööttséget és az EKG-n jelentősen megnyúlt QT- és QTc-ide mellett változatlan repolarizációs zavart észleltünk. Az echokardiográfia falmozgászavart nem igazolt. Később jelentős T-hullám alternans (1. ábra) és torsade de pointes kamrai tachycardia lépett fel (2. ábra), amit kamrafibrilláció (VF) miatt DC-sokkal lehetett megszüntetni. A szérumszintű kálium 4,1 mEq/l volt. Nagy dózisú iv. magnézium és béta-receptor-blokkoló terápia hatására a T-hullám alternans lassan regrediált, és a későbbiekben major arrhythmia nem jelentkezett. A lumbalpunkció véres liquorot igazolt, míg a koponya-CT-vizsgálat agykamrába törő bal oldali intracerebralis haemorrhagiát mutatott (3. ábra).

A beteg két nappal később meghalt. Makroszkóposan friss myocardialis infarktust a sectio nem igazolt.



**1. ábra:** Az elektromos instabilitásra utaló QT és gigantikus T-hullám alternans. Folyamatosan lásd alul a ritmuscsíkként szolgáló I. elvezetésben (QT<sub>1</sub> = 520 ms, QT<sub>c1</sub> = 577 ms, QT<sub>2</sub> = 680 ms, QT<sub>c2</sub> = 755 ms)





2. ábra: (A) A monitor elvezetéseken jól láthatók a gigantikus negatív T-hullámokból „induló” torsade de pointes attackok. (B) Tartós torsade, ami kamrafibrillációba degenerálódott és ezért defibrillálni kellett.



3. ábra: Agykamrába törő bal oldali agyállományi vérzés CT-képe

## Megbeszélés

Régóta megfigyelt jelenség, hogy intracerebrális haematomát követően jelentős repolarizációs zavar, elsősorban QT-megnyúlás kíséretében jelentkező széles alapú negatív T-hullámok alakultak ki (2). Az is ismert, hogy agyi történés kapcsán CK- és CKMB-emelkedés is bekövetkezhet. Újabban a stroke kapcsán vizsgálva a szívspecifikus enzimeket azt találták, hogy ha a CKMB emelkedik is, troponinkirámlás nincs (1).

Bemutatott esetünkben a troponin pozitívitas és az ischaemiásnak véleményezett repolarizációs zavar volt, ami miatt a beteg coronaria őrzőnkbe került akut agyi katasztrófával.

A kamrafibrillációba átmenő pauzadependens torsade de pointes kamrai tachycardia hátterében a QT-megnyúlás és a cellularis repolarizációs zavar instabilitását jelző T-hullám alternans állt éppen úgy, mint az egyéb szekunder QT-megnyúlással járó körképekben (9, 10, 14, 15). Habár több mint 20 éve ismert az intracerebrális vérzés okozta torsade de pointes kamrai tachycardia, ennek pontos oka nem ismert (3, 4). A QT-megnyúlás okára agyvérzésben több hipotézis is van. Ezek közül a fokozott szimpatikus aktivitás miatti megváltozott autonóm egyensúlyt, a hypokalaemias elektrolit zavart, valamint a női nem szerepét teszik a leggyakrabban felelőssé (5). A hypokalaemia szerepe kérdéses (12). Az esetek jelentős részében nem észleltek extracellularis elektrolit zavart, míg ha jelentkezik is, nagy valószínűséggel a fokozott szimpatikus tónus miatti hypercorticismus okozza. Egy újabb vizsgálat nagyobb beteganyagban bizonyította, hogy amennyiben az agyi történést jelentős norepinefrin emelkedés (> 300 pg/ml) kíséri, akkor szignifikánsan nagyobb számban van QTc-megnyúlás, mint amikor nem. A norepinefrin koncentráció korai emelkedése egyben független prediktora is az egyéves túlélésnek (13).

A fenti tényezők azonban nem adnak megnyugtató választ a torsade de pointes kamrai tachycardia kialakulására. A QT-megnyúlás nem tekinthető a malignus ritmuszavar egyedüli okának, mivel az agyvérzéshez társuló QT-megnyúlás, az esetek felében jelentkezik, míg torsade de pointes csak ritkán észlelt szövődemény. Így aztán érdekesnek tartjuk azt a megfigyelést, hogy esetünkben myocytolysisre utaló troponin pozitívitaszt észleltünk. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy lokális myocardialis laesiónak szerepe lehet a torsade de pointes kamrai tachycardia kialakulásában (7, 14). Ezt támasztják alá azok az újabb megfigyelések, hogy akut infarctust követően pauzadependens torsade de pointes kamrai tachycardia alakulhat ki.

A szív és agy kapcsolatának egy másik vonatkozása, amikor akut balszívfél-elégtelenség után a transziens cerebrális hypoxia miatt hisztológiai vizsgálatokkal igazolható nucleus tractus solitarius károsodás lép fel (6). Lehetséges, hogy a nem ischaemiás eredetű tüdőoedemát követő QT-megnyúlás hátterében is az átmeneti cerebrális hypoxia miatti QT-megnyúlás áll (11). Tehát az agyi történés primeren is tud QT-megnyúlást okozni, de lehet szecunder is, a cardialis hypoperfusio miatti agyi károsodás következtében.

Esetünkkel arra szeretnénk a figyelmet felhívni, hogy agyvérzést követően is léphet fel malignus kamrai ritmuszavar, aminek előjele a T-hullám alternans. A leginkább szívspecifikus troponin szerepére ezen esetekben nagyobb betegszámú vizsgálat szükséges.

A kezelést illetően QT-megnyúlás esetén mindenképpen javasolt a vér-agy gáton is áthatoló zsirolódkony béta-receptor-blokkolók alkalmazása. T-hullám alternans esetén pedig mindenképpen őrzőben és iv. magnézium adásával is javasolt védeni a beteg életét.



**IRODALOM:** 1. Ay, H., Arsava, E. M., Saribas O.: Creatine Kinase – MB Elevation after stroke is of cardiac in origin. *Stroke* 2002, 33, 286-289. – 2. Byer, E., Ashman, R., és Toth, L.: Electrocardiograms with large upright T waves and long Q-T intervals. *Am. Heart J.*, 1947, 33, 796. – 3. Carruth, J. E., Silverman, M. E.: Torsade de pointe atypical ventricular tachycardia complicating subarachnoid hemorrhage. *Chest*, 1980, 78, 886-888. – 4. Chao, C. L., Chen, N. J., Wel, C. C. és mtsai.: Torsade de pointes and T-wave alternans in a patient with brainstem hemorrhage. *Int. J. Cardiol.*, 1995, 51, 199-201. – 5. Cruickshank, J. M., Neil-Burger, G., Stott, A. V.: Possible role of catecholamines, corticosteroids, and potassium in production of electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid haemorrhage. *British Heart J.*, 1974, 36, 697-706. – 6. De Caro, R., Parenti, A., Montisci, M. és mtsai.: Solitary tract nuclei in acute heart failure. *Stroke* 2000, 31, 1187-1193. – 7. Halkin, A., Roth, A., Lurie, I. és mtsai.: Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction. A variant of the acquired long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1168-1174. – 8. DiPasquale, G., Pinelli, G., Andreoli, A. és mtsai.: Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, 596-600. – 9. Fazekas T., Szabó B., Scherlog B. J.: A hosszú QT/QTU-szindróma és a „torsades de pointes” kamrai tachycardia. *Orvosképzés*, 1993, 68, 99-111. – 10. Lengyel Cs., Vár-

konyi T., Fazekas T.: Eritromicin által előidézett „torsades de pointes” kamrai tachycardia. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 1003-1008. – 11. Liskai G., Fazekas T.: Tranziens cereberalis ischaemiás attack képében jelentkező Kinidin-syncope. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 1425-1428. – 12. Littmann, L.: Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema. A report of nine cases. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1106-1110. – 13. Machado, C., Baga, J. J., Kawasaki, R. és mtsai.: Torsade de pointes as a complication of subarachnoid hemorrhage. A critical reappraisal. *J. Electrocardiol.*, 1997, 30, 31-7. – 14. Sander, D., Winbeck, M. D., Klingelhöfer, M. D. és mtsai.: Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001, 57, 833-838. – 15. Tenczer, J., Littmann, L., Rohla M.: Chinidin syncope *Cardiol. Hung.*, 1984, 13, 65-66. – 16. Tomcsányi, J., Somló, M., Horváth, L.: Amiodarone-induced giant T waves alternans hastens proarrhythmic response. *J. Cardiovas. Electrophysiol.*, 2002, 13, 629-630. – 17. Tomcsányi, J., Somló, M., Vecsey, T.: Acut myocardialis infarctus és pauza dependens torsade de pointes kamrai tachycardia. *Közlés alatt.*

(Tomcsányi János dr., Budapest, Árpád fejedelem u. 7. 1027  
e-mail: tomcsanyi.janos@axelero.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,  
Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre időszerűbbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

Formátum: 195 x 255 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 3200 Ft

## Csillagórák a tudományban A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagórái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hősein és azok felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 x 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft





# Diflucan szuszpenzió

## Oropharyngealis CANDIDIASIS kezelésére



### Alkalmazási terület:

- **Oropharyngealis, oesophagus candida fertőzések • Szájüregi krónikus atrophias (műfogsor okozta) candidosis • Gyermekkori szájpenész**
- Gombás fertőzésnek cytostatikus vagy radiotherapia miatt fokozottan kitett malignus betegségben szenvedő betegeknek ezen fertőzések megelőzésére (normál és csökkent immunfunkciójú betegek egyaránt kezelhetők)
- AIDS-es betegek esetén oropharyngeális candidosis relapsusának megelőzésére is alkalmazható.

**Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!**

**DIFLUCAN<sup>®</sup>**  
FLUKONAZOL

1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park „F” Épület,  
Tel.: 488-3700 www.pfizer.hu © A Pfizer védjegyzett neve  
Dif030201

**Pfizer**  
Társ a gyógyításban



## A szájüregi candidiasis kezelése

Bánóczy Jolán dr. és Dombi Csaba dr.

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Orálbiológiai Tanszék, Budapest

(tanszékvezető: Varga Gábor dr.)

II. Oktatási Részleg (részlegvezető: Gerle János dr.)

A *Candida*-speciések a szájüregből leggyakrabban izolálható patogén gombák közé tartoznak. Társ- és opportunisztikus patogén jellegük, valamint jelenlétük a szájban évtizedek óta foglalkoztatja mind a klinikusokat, mind a tudósokat, és újabb kutatások folyamatosan szolgáltatnak adatokat az általuk okozott megbetegedések patogeneziséhez. Az érdeklődéshez hozzájárult a HIV-fertőzéshez, illetve az AIDS-hez társuló *Candida*-fertőzések jelentős előretörése.

A *Candida albicans* jelenléte a szájban nem jelent betegséget. A legtöbb egyénben az orális flóra részét képezi, anélkül, hogy klinikai tüneteket okozna. A populáció egy részében azonban az orális candidiasis tünetei gyakran előfordulnak, és antifungális terápiát igényelnek. A candidiasis szájbeli tünetei számos, különböző formában manifesztálódhatnak.

hospitalizált, klinikai candidiasis tüneteit nem mutató egyénekben átlag 40,6% (6,0–62,3%) között van. Ez arra utal, hogy az egyén általános egészségi állapota predisponáló tényezőt jelent a *C. albicans* kolonizációjához. Számos más tényező is szerepet játszik a szájüregi *Candida*-kolonizációban. Magasabb csíraszám észlelhető például nyáron, alvás közben, antibiotikus kezelés után, szájöblítők használatakor és fogamzásgátlók szedésekor. Gyakoribb a *Candida*-hordozás nőknél, cukorbetegyeknél, „0” vércsoportúaknál és csökkent nyáltermelésben szenvedőknél. A *Candida*-kolóniákat hordozó egyéneknek ismét csak egy része az, akiknél a klinikai tünetek megjelennek. Kiváltásukban helyi és szisztémás tényezők játszanak szerepet (1. táblázat).

### Etiológia

Az orális candidiasis primer etiológiai tényezője a *Candida albicans*, ritkábban más speciések (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*) is szerepelhetnek.

A klinikailag egészséges, tünetmentes egyének között a *Candida*-hordozók aránya a különböző vizsgálók adatai szerint átlag 17,7% (1,9–62,3%), míg

### Patogenezis

A szájnyálkahártya *Candida*-kolonizációja ráterjedhet a gastrointestinalis traktusra, a *Candida*-sejtek penetrálhatnak az érrendszerbe és hematogén disszeminációt okozhatnak. Immunhiányos egyénekben számos szervet megfertőzhetnek és disszeminált/szisztémás betegséget hozhatnak létre, ami az életet közvetlenül veszélyeztető állapot.

A patogenezisben jelentős szerepe van a *C. albicans* adhezív tulajdonságainak. A gomba felszínén termelt adhezinek közvetítik a kötődést más sejtekhez és felszínekhez, melyek buccalis hámszövetek, inert polimerrek (műfogsor), fogak és más mikroorganizmusok lehetnek. A kötődés az adhezinek (kötődő fehérjék vagy receptorok) és a gazdaszervezet ligandjai (receptorai) között jön létre. Az adherenciát ezekhez a felszínekhez a nyál moduláló hatása befolyásolhatja.

A *Candida*-fajok között a *Candida albicans* rendelkezik a legnagyobb adherenciával, melynek oka az a képessége, hogy számos, különböző ligandhoz tud kötődni. Rendelkezik továbbá olyan virulenciafaktorokkal – mint a hidrolitikus enzimek szekréciója és képessége az immunrendszer elárasztására –, melyek más gombafajokkal szemben növekedési elsőbbséget biztosítanak. A virulenciafaktorok egy része a környezettel, illetve felszínekkel való kontaktus következtében aktiválódik.

**1. táblázat:** Az orális candidiasis kialakulására hajlamosító tényezők

#### Helyi

- Krónikus irritáció
- Protézisviselés (irritáció, rossz szájhygiéné)
- Xerostomia (gyógyszeres, besugárzás után)
- Táplálkozási tényezők (túlzott szénhidrátfogyasztás)

#### Szisztémás

- Antibiotikum-kezelés
- Szteroidkezelés
- Immunszuppresszió
- Endokrin betegségek (diabetes)
- Malignus és vérképzőszervi betegségek
- HIV-fertőzés
- Dohányzás



A sokféle patogén tulajdonság, a patogenezis különböző útjai és a befolyásoló tényezők szerint a *C. albicans* a szájüregben és környezetében különböző formákban manifesztálódhat, a klinikai tünetek ismeretében sem gondolnak sokszor azonnal candidosusra. A candidiasis szájbeli tünetei az *álhártyás (pseudomembranosus) candidiasis* nyelven és buccán jelentkező kisebb-nagyobb erős dörzsöléssel letörölhető plakkjaitól (soor), a műfogsorviselők *krónikus atrófiás candidiasisának* szájpadai, a fogsor határait követő vörös lézióitól, a szájzugok cheilitis angularisától, a leukoplakiához társuló, és azt súlyosbító *krónikus hiperplasztikus candidiasisig* számos formában nyilvánulhatnak meg. Szisztémás tényezők, betegségek kísérő tüneteként jelentkező candidiasis legtöbbször a pseudomembranosus formában jelentkezik.

## Terápia

A *Candida albicans*-fertőzések kezelése történhet helyi és/vagy szisztémás módon, aszerint, hogy milyen életkorú egyénről, milyen klinikai formáról és milyen háttérbetegségről van szó. A kiváltó tényezők kiküszöbölése, kezelése feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a betegség visszatérését, kiújulását megakadályozzuk.

Az antifungális, helyileg és/vagy szisztémásan is alkalmazható szerekek az idő függvényében több nagy csoportját fejlesztették ki.

### 1. Polién antifungális szerek:

- *Nystatin*: általános és helyi alkalmazásra;
- *Amphotericin*: főleg helyi kezelésekre.

### 2. Azol-derivátumok (imidazolok és triazolok):

- *Clotrimazol*: helyi alkalmazás;
- *Mikonazol*: helyi kezelés;
- *Ketokonazol*: helyi és általános alkalmazás;
- *Flukonazol*: helyi és általános kezelésre, utóbbi a legújabban bevezetett bis-triazol antifungális szer, mely a sejtfal felépítéséhez szükséges ergosterol-produkciót gátolja.

Az orális candidiasis kórképei szerint csoportosítva a kezelési lehetőségek a következők:

*Álhártyás candidiasis (soor)* esetén csecsemőknél alkalmazható 20%-os boraxglicerines ecsetelés, vagy flukonazol tartalmazó szuszpenzió (10 mg/ml). Felnőttkori megbetegedésekben is jól alkalmazható a flukonazol, melyet szuszpenzióban és kapszulában is adhatunk. A szuszpenzió, amit kifejezetten az

oropharyngealis gombás fertőzések kezelésére fejlesztettek ki (40 mg/l), kellemes narancsízű, és alkalmazásakor magasabb gyógyszer-koncentráció érhető el a szájüregben, mint a kapszulánál. Az elkészített szuszpenziót a beteg egy-két percig a szájában tartja, ezután lenyeli. A kapszula adásakor a szokásos napi adag 50–100 mg 7–14 napig.

A *krónikus atrófiás orális candidosus*, azaz köznapi nevén fogsor-stomatitis esetén alapvető a fogsorral kapcsolatos problémák felismerése és kiküszöbölése. Fontos tudnunk, hogy a szájpadláson hasonló tüneteket okozó akrilátallergia igen ritkán fordul elő, a csípő-égő érzést és a nyálkahártya erythamáját a nyálkahártya és protézis közötti résben megbúvó és szaporodó *Candida albicans* okozza. A kezelés során alapvető a műfogsor lepolírozása, éjszakára fertőtlenítő (1%-os *Neomagnol*), vagy készen kapható fertőtlenítő tablettákból készíthető oldatban való tartása, és fogsortisztító kefével történő precíz tisztítása, a kezelés befejezte után új fogsor készítése. A kialakult gombás fertőzést a nyálkahártya felszínén és szisztémásan alkalmazott gombaellenes szerekekkel kezelhetjük. A hatóanyagok közül kiemelkedik a flukonazol hatása, szuszpenzió, vagy kapszula egy-két héten keresztül történő szedése formájában.

A *krónikus hiperplasztikus candidiasis*, valamint az ugyancsak *Candida*-fertőzésnek tulajdonított *glossitis rhombica mediana* kezelésében hasonlóképpen járunk el, a beteget az esetleges praecancerosis kialakulásának gyanúja miatt szakemberhez utaljuk és megfigyelés alatt tartjuk.

Jó hatással alkalmazható a flukonazol HIV-fertőzött betegekben, metasztatikus tumoros, és transzplantált betegekben, a komolyabb gombás fertőzések megelőzésére is, napi 50–100 mg adagban, 1–3 héten keresztül. A hazai gyógyszerpiacon újabban megjelent flukonazol-tartalmú antimikotikumot elsősorban májtranszplantált betegek védelmére ajánlják.

Az azol-származékoknál figyelembe kell venni, hogy hatásuk fungisztatikus, nem fungicid, és hosszas adagolásuk rezisztens törzsek kialakulásához vezethet. A legjobb hatású, legerősebb antifungális szerek is hatástalanokká válnak az idő függvényében, ha a háttérben ható kiváltó tényezők kiküszöbölését elmulasztjuk, ezért a hajlamosító faktorok felderítése és megszüntetése a *Candida*-ellenes terápia *sine qua non*-ja: elengedhetetlen feltétele.

(Bánóczy Jolán dr., Budapest, Nagyvárad tér 4. 1089  
e-mail: banoczy@net.sote.hu)

„A penicillint senki sem találta fel, mert végtelen idő előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította...”

Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki.”

Alexander Fleming



# A pheochromocytoma kezelése

Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
(igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

A *phaeochromocytoma* rendszerint a mellékvese velőállományából indul ki. 10%-ban a daganat extraadrenalis elhelyezkedésű, az utóbbit *paragangliómának* nevezzük. A klinikai tünetegyüttes előterében a katekolaminok túltermelésének következtében előálló cardiovascularis következmények, elsősorban a hipertonia áll. Az *extraadrenalis phaeochromocytomák* leggyakrabban a szimpatikus dúcláncban keletkeznek, az esetek túlnyomó többségében intraabdominalisan. A pheochromocytomák mintegy 10%-ban kétoldaliak, ezen esetek háttérében szinte kivétel nélkül öröklődő kórképek állnak. Ezek a daganatok biológiai viselkedésükben igen heterogének, kb. 10%-uk malignus. A malignitás sem szövettani vizsgálattal, sem egyéb, ma rendelkezésünkre álló vizsgálati módszerrel nem jósolható meg, kivéve, ha áttétek jelenléte bizonyítja a daganat rosszindulatú természetét. A pheochromocytomák becsült incidenciája alapján Magyarországon évente mintegy 20 új esetre lehet számítani.

## Patogenezis

A pheochromocytoma az esetek többségében *sporadikus*, azaz az adott betegben – mai tudásunk szerint – véletlenszerűen kialakuló daganat. A *genetikailag determinált* pheochromocytomák háttérében számos, autoszomális dominánsan öröklődő betegség állhat. A *multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2A* típusát a medullaris pajzsmirigyrák, pheochromocytoma, ritkában mellékpajzsmirigy-adenoma, illetve primer hyperparathyreosis társulása jellemzi. A betegséget a 10q11 kromoszómaszakaszon elhelyezkedő, tirozin-kináz receptort kódoló *ret* protoonkogén mutációja okozza. Az összes MEN2 beteg mintegy 5%-ában a fent említett manifesztációkon túlmenően a nyálkahártyákon neuromák, ganglioneuromák jelentkeznek, a betegek megjelenése marfanoid (MEN2B). A *von Hippel-Lindau-betegséget* világszerte veserák, központi idegrendszeri és retina-haemangioblastoma, pheochromocytoma halmozódása jellemzi. A betegséget a 3p25–26 kromoszómaszakaszon elhelyezkedő *VHL* tumorszuppresszor gén mutációja okozza, a génhordozók mintegy 50%-ában az élet folyamán kialakul pheochromocytoma. *Neurofibromatosis 1. típusa*: tejeskávé foltok a bőrön, cutan neurofibromák, jó- és rosszindulatú, gyakran idegi eredetű daganatok társulása. A betegség az egyik leggyakoribb öröklődő megbetegedés, az érintetteknek azonban csak mintegy 2%-ában alakul ki pheochromocytoma.

Az elmúlt 1–2 év vizsgálatai igazolták, hogy a familiáris paragangliómák egy jelentős részét a szukcinil-dehidrogenáz enzim B, C és D alegység génjeinek (*SDHB*, *SDHC* és *SDHD*) mutációi okozzák. A fentieknél jóval ritkábban, egyes neurocutan szindrómákhoz is társulhat pheochromocytoma, pl. *Sturge-Weber-szindróma* (facialis, retina-, leptomeningealis angiomatosis), *sclerosis tuberosa* (multiplex cerebralis hamartoma, látgyrésztumorok), továbbá *ataxia teleangiectasia szindróma*.

A legújabb vizsgálatok szerint a pheochromocytoma jóval gyakrabban örökletes, mint azt korábban gondoltuk.

Egy frissen megjelent multicentrikus, genetikai vizsgálatokon alapuló tanulmány szerint a látszólag sporadikus pheochromocytomák mintegy 25%-a a fent említett szindrómák egyikéhez köthető (gyakoriság szerint csökkenő sorrendben: *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHD*).

A pheochromocytomák mintegy fele konstans, másik fele ingadozó hypertoniát, rohamszerű rosszulletet okoz. Jóval ritkább a hypotoniás rosszulletek formájában manifesztálódó pheochromocytoma. A vérnyomás esetenként extrém mértékű labilitása három okkal magyarázható: 1) a katekolamin-szekréció epizodikusával; 2) a szimpatikus reflexek károsodásával; 3) a krónikus, gyakran fel nem ismert hypovolaemiával. A túlnyomó részben dopát, dopamint és/vagy adrenalint termelő pheochromocytomák különösen gyakran járnak – időnként csak rohamokban jelentkező – hypotoniával, akár hypotoniás keringésösszeomlással. Egyes betegek – a katekolaminok krónikusan magas koncentrációja ellenére – normotoniásak és akár tünetmentesek is lehetnek, amit az adrenerg receptorok krónikus stimulációra bekövetkező deszenzitizációja magyarázhat.

## Terápia

A pheochromocytoma diagnózisának megállapítása egyúttal mindig *műtéti javallatot* is jelent. Kivételt legfeljebb csak már a diagnózis felállításának időpontjában is igazolhatóan többszörös áttétet adó pheochromocytomák jelentenek. A gyógyszeres kezelésnek a preoperatív időszakban, általános állapotuk és/vagy kísérőbetegségük miatt inoperábilis betegek valamint a metasztatikus pheochromocytomák esetében van szerepe.

## A pheochromocytomás beteg gyógyszeres kezelése

A gyógyszeres kezelésben alapvető fontosságú a megfelelő  $\alpha$ - és szükség esetén  $\beta$ -receptor-blokád létrehozása. A fokozott értónus miatt a pheochromocytomás beteg rendszerint hypovolaemiás, emiatt fokozott sóbevitel (napi 150–200 mmol NaCl), a műtéti előkészítés részeként esetenként sóinfúzió adása ajánlott.

Az  $\alpha$ -receptor-blokád tradicionális, sokak szerint még ma is elsőként választandó szerepe a nem-szelektív, nem-kompetitív  $\alpha$ -receptor-blokkoló *phenoxybenzamin* (Dibenzilin<sup>TM</sup>). A phenoxybenzamin előnye, hogy mind az  $\alpha_1$ -, mindpedig az  $\alpha_2$ -receptorokat irreverzibilisen és nem-kompetitív módon gátolva a plazma-katekolaminszintek nagymértékű ingadozása esetén is jó vérnyomáskontrollt biztosít. Magyarországon sajnos csak egyedi importtal szerezhető be, az arra felkészült endokrin osztályokon hozzáférhető. Kezdő adagja per os napi 1–2  $\times$  10 mg, ami 1–2 naponta – a vérnyomás normalizálódásáig, az orthostaticus hypotonia elkerülésével – 10–20 mg-mal emelendő. A napi dózis ritkán haladja meg a 100 mg-ot, a gyógyszer 12 óránként adagolandó. Megfelelő  $\alpha$ -receptor-blokád kiala-



kítása után is fennálló tachycardia, illetve szívritmuszavar esetén szelektív  $\beta_1$ -receptor-blokkolót szükséges adni. A  $\beta$ -blokkoló adása csak kis induló dózissal, lassú, fokozatos dózisémeléssel történhet.

Sokan szereztek jó tapasztalatot a szelektív  $\alpha_1$ -receptor-blokkolók (prazosin-Minipress<sup>™</sup>, doxazosin-Cardura<sup>™</sup>, urapidil-Ebrantil<sup>™</sup>, terazosin-Hytrin<sup>™</sup> stb.) alkalmazásával. Ezek előnye a kedvezőbb mellékhatásprofil, hátrányuk, hogy kompetitív, azaz – a phaeochromocytomás betegeknél különösen a perioperatív időszakban nem ritka – extrém mértékű katekolamin-kiáramlás idején nem biztosítanak megfelelő  $\alpha$ -receptor-blokkadot. A szelektív  $\alpha_1$ -receptor-gátlók alkalmazása elsősorban azon betegeknél ajánlott, akiknél hosszan tartó gyógyszeres kezelésre van szükség (pl. inoperábilis, metasztatikus esetek). A kombinált,  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptor-gátló labetalol phaeochromocytomás betegeken történő alkalmazásánál hátrány, hogy az  $\alpha/\beta$  receptor-gátló arány alacsony (1:3), ezért esetenként akár phaeochromocytomás krízis is kialakulhat.

A kalciumcsatorna-gátlók a katekolamin-indukálta artériás vazospazmus gátlásával hasznos kiegészítői lehetnek a gyógyszeres kezelésnek, phaeochromocytomás betegeknél monoterápiában rendszerint nem elégségesek.

A katekolaminok bioszintézisében részt vevő tirozin-hidroxilázt gátló  $\alpha$ -metil-p-tirozin (metyrosin-Demser<sup>™</sup>) adására  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptor-blokkolók adásának kontraindikációjakor, valamint malignus phaeochromocytomák esetén lehet szükség. Szélesebb körű alkalmazását mellékhatásainak gyakorisága és súlyossága gátolja.

## A phaeochromocytomás krízis ellátása

Hypertensív krízis esetén nitroprusszid (Nipride<sup>™</sup>), phentolamin (Regitine<sup>™</sup>), vagy kalciumcsatorna-blokkolók (elsősorban: nicardipin) adhatók.

## A phaeochromocytomás beteg műtéti előkészítése

A diagnózis preoperatív felállítása, az előzőek szerint végzett, minimum 7–14 napon át tartó preoperatív gyógyszeres kezelés, továbbá a sebészi és anaeszteziológiai technika mai fejlettsége mellett a phaeochromocytoma műtétiének az évtizedekkel ezelőtti, akár 40%-ot is elérő perioperatív mortalitása a legnagyobb tapasztalatokkal rendelkező sebészeti osztályokon 1% alatt van. A műtéti technika, a behatolás módjának meghatározásában a mellékveseműtétekben jártas sebész az illetékes. Manapság már a laparoscopus adrenalectomia is biztonságos. Korábban rendszerint teljes adrenalectomia történt, manapság kisebb daganatok esetén lehetőség van a mellékvesekéreg megkímélésére. Ez különösen az öröklődő, illetve kétoldali phaeochromocytomás betegek (pl. MEN2A, MEN2B, von Hippel-Lindau-betegség) esetében lehet fontos, hiszen így elkerülhető az életfogytiglani mellékvese-szubsztitúciós terápiát igénylő hypoadrenia kialakulása. A mellékvesekéreg-funkció megtartására irányuló műtéti módszerek pontos klinikai

előnyei azonban ma még pontosan nem tisztázottak, ugyanis örökletes kórképekben több vizsgálat szerint gyakrabban alakult ki daganatreidív.

A műtét során tapasztalt anaeszteziológus vezetésével a hemodinamikai paraméterek (pangásos szívelégtelenség esetén a pulmonális éknyomás is) folyamatos monitorozása szükséges. A műtét alatt bekövetkezett vérnyomás-ugrás esetén phentolamin (Regitin) vagy nátrium-nitrorussid (Nipride), intraoperatív szívritmuszavar kialakulásakor propranolol, esmolol adása javasolt. Intraoperatív hypotonia esetén alapvetően fontos a volumen-expanzió.

Phaeochromocytomás terhes esetében a 24. terhességi hét előtt a daganat műtéti eltávolítása javasolt, megfelelő gyógyszeres előkészítést követően. A gyógyszeres kezelés alapeleme a phenoxybenzamin adásával történő  $\alpha$ -receptor-blokkád, ami szükség esetén  $\beta$ -receptor-blokkolók alkalmazásával egészítendő ki. Tekintettel arra, hogy a phenoxybenzamin átjut a placentán, megfelelő terápiás effektus esetén egyesek előnyben részesítik a kalcium-antagonista adását. A terhesség 3. trimeszterében diagnosztizált phaeochromocytoma a császármetszéssel történő szülésig konzervatív módon kezelendő, a daganat a császármetszéssel egyidejűleg vagy röviddel azt követően eltávolítandó.

## A malignus phaeochromocytoma terápiája

A metasztatikus phaeochromocytomák gyógyszeres kezelésében a fentebbi elvek szerinti – és szükség esetén -receptor-blokkád kialakítása, a katekolaminok bioszintézisét gátló metyrosin, kombinált citosztatikus kezelés (cyclophosphamid, vincristin, dacarbazin kombináció), valamint az igen költséges, terápiás dózisu <sup>131</sup>I-nyel jelzett MIBG jönnek szóba. Fájdalmas csontmetasztázisok esetén lokális irradáció javasolt.

## A phaeochromocytoma miatt operált betegek gondozása

A phaeochromocytomás betegek gondozásához tartozik a kísérő betegségek, valamint a vérrokonokban időközben kialakuló megbetegedések elemzése, a fentebb felsorolt öröklődő kórképek időben történő felismerése, ezek terápiás konzekvenciáinak levonása.

A rendszeres háziorvosi ellenőrzésen túlmenően célszerű a phaeochromocytoma miatt operált betegek endokrinológiai gondozása. Az esetleges áttétképződés minél korábbi felismerése érdekében évente egyszer szűrő jelleggel mellkasröntgen-, hasi UH-vizsgálat, katekolamin- és/vagy -metabolit-meghatározás javasolt, a műtét után legalább 5–10 éven át. A kétoldali adrenalis phaeochromocytomás betegeknél végzett kétoldali teljes mellékvese-eltávolítás után élethossziglan tartó mellékvesekéreghormon-pótló kezelés szükséges.

(Tóth Miklós dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088  
e-mail: totmik@bel2.sote.hu)

„Az átmenet a tapasztalatból annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyan yira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzlet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe



## Riskó Tibor professzor 80 éves



1. ábra: Riskó Tibor dr.

Riskó professzorral a személyes találkozás különleges élmény. Intellektusa kiemelkedő; szakmai és társadalmi tájékozottsága és éleslátása példamutató. Minden mondata, gondolata impulzív, és hiányzik belőle az üres közhelyek, felesleges formalitások. Mindenről van véleménye; mely átgondolt, logikus, mély élettapasztalatot tükröz és tartalmilag előremutat. Képes másokra figyelni, csak rájuk figyelni; azonnal és gyorsan reagálni. Bármilyen probléma esetén képes megragadni azt a gondolatot, ill. folyamatot, mely előremutató. Szerteágazó és társadalmilag igen hasznos szakmapolitikai kérdésekkel foglalkozik ma is. Egyebek között az öregedés, az öregkor; az öreg, nyugdíjas orvosok problémáival. Javaslatára alakult meg a MOK „Nyugdíjas Orvosok Ügyeivel Foglalkozó Bizottsága”, melynek éveken keresztül elnöke is volt. Újszerű gondolata a „tanszékelhagyó előadás”, melyben azt mutatta be, hogy mit tudott, és mit szeretett volna orvosvezetőként és a problémákkal küzdő orvosként elérni. A felgyülemlett tapasztalatok és életbölcesség átadásának ígéretes formájának tartom; különösen olyan személytől, aki a II. világháború után számtalan területen példátlan aktivitással dolgozott az egészségügy talpra állításáért. Napjainkban mondott le, önként a Magyar Ortopéd Társaság Dollinger Bi-

zottságának elnöki címéről. A bizottság létrehozása kezdeményezésére történt, és hosszú éveken keresztül egészen kiemelkedő szinten ápolta nemcsak a sebészeti szakmák nagy alakjának emlékét, hanem a Dollinger Emlékéremmel kitüntetett személyek laudatiója is külön-külön kiemelkedő intellektuális teljesítmény volt. Szellemi frissessége, aktivitása, újszerű gondolatai, és a környezetét mindig megnyerő éleslátása semmit nem változott az óta, hogy 15 évvel ezelőtt, 65 éves korában önként lemondott az ORFI HIETE Ortopédiai Tanszék igazgató tisztségéről. Emlékszem a Szakmai Kollégium tagjainak döbbszent csendjére és Riskó professzor rövid, tömör, hajthatatlan indokaira. Saját elhatározásából, erejének teljében hozta meg döntését és kérte, hogy azt tartsuk tiszteletben. Különleges személyiségek sajátja! A Magyar Ortopéd Társaság tagjainak kiemelkedő figyelmére és tiszteletére övezi ma is.

Aktív életútja során felhalmozódott tapasztalatai a betegek ezreinek gyógyulását; szóban elmondott vagy írásba öntött gondolatai sok-sok tanítványának okulását szolgálták. Egyengette sorsukat, alakította életüket. Megtanította őket az orvoslásra, az orvosi gondolkodásra, a betegek szeretetére; de a szakmai alázatra is. Sokszor kezdte újra az életet, a szakmát, a szervezést; és minden alkalommal nagyot alkotott. A kisszerűség egy pillanatra sem elégitette ki.

Több mint 200 közleményéből 45 esetben éppen az Orvosi Hetilap olvasóit tisztelte meg mondani-valójával. Az Orvosi Hetilapban először 1952-ben publikált (93, 15-19.). 1964-ben Riskó T. Nyárády I.: „Magyarország extrapulmonalis tbc elleni küzdelmének fejlődése, eredményei és problémái” című közleményéért (105, 214-218.) Markusovszky díjjal tüntették ki. Szakmai és állami kitüntetései, mint ahogy az életút legfontosabb állomásai, felsorolhatatlanok. Tulajdonosa a „Szocialista Munkáért” Érdeméremnek (1956), „Kiváló Orvos” (1961). Két alkalommal kapta meg a „Munkáértrend Arany Fokozatát” (1976 és 1983). Tulajdonosa a Magyar Népköztársaság Csillagrendjének (1988), a Magyar Ortopéd Társaság legmagasabb szakmai kitüntetésének (Dollinger Gyula Emlékérem, 1988), a Magyar Gerinctársaság Életmű Díjának (1993), a Belág Sándor Emlékéremnek (1995), a Magyar Köztársasági Érdemérem Tisztikeresztjének (1998) és 2002-ben a Magyar Orvosi Kamara „Hippokratész Emlékérme”-t kapta.

Munkatársai közül 7 orvos az „orvostudományok kandidátusa”, 1 az „orvostudományok doktora” címet nyerte el; 1 tanszékvezető egyetemi tanár, 6 osztály-



vezető főorvos, 2 egyetemi docens, 1 tanszékvezető és 1 főiskolai docens kinevezést kapott.

1923. július 4-én született Debrecenben. Középiskolai tanulmányait a Nagykanizsai Piarista Gimnáziumban kezdte és a Munkácsi Magyar Királyi Árpád Fejedelem Gimnáziumban fejezte be. Egyetemi tanulmányait a Debreceni M. Kir. Gróf Tisza István Tudományegyetem Orvosi Karán kezdte 1941-ben. Már egyetemi tanulmányai alatt az Anatómia-Biológiai Intézetben dolgozott gyakornokként, majd a Szülészeti-Nőgyógyászati Klinikán. A háborús események következtében Budapesten a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karán folytatta tanulmányait, majd sebesültszállító vonatra, ezután az Egrri Csapatkórházhoz került. Innen az Egyetemi Tanzászlóaljhoz irányították. A nyugatra telepített magyar egyetemek orvostudományi karán, Halle/Saale-ban fejezte be orvosi tanulmányait, és szerzett 1945-ben orvosi diplomát. Ezután Bajorországban falusi orvosként dolgozott, majd 1946. május 1-jén tért vissza családjával Magyarországra. Az akkori magyar jogrend diplomáját nem ismerte el, ezért – részben megismételt szigorlatok után – 1948-ban nyerte el újabb orvosi diplomáját Debrecenben. A mindig újrakezdés és újrabilizálás ezután is végigkísérte életét; töretlen akarattal és céltudatossággal.

Orvosi munkásságát a Debreceni Állami Tüdőgyógyintézet Sebészeti Osztályán kezdte, majd 1949–1952 között a Hódmezővásárhelyi Közkórházhoz tartozó Kakasszéki Csontgümőkóros Gyógyintézet Mellkassebészeti Osztály vezetését kapta feladatául. Rövid idő alatt megszervezte az addig csak konzervatív kezelést végző intézetben az ország első, nagyobb ágylétszámú, korszerű műtéti tevékenységet folytató intézetét, és országos rangra emelte. A tüdőtbc-s és empyemás betegek kezelésében számos új műtéti módszert és eljárást fejlesztett ki.

1952–1965 között új helyen, új feladat várta. A Budapesti Állami Fodor József Tbc Gyógyintézet igazgató főorvosa lett, és vezette a 110 ágyas Csont- és Tüdősebészeti Osztályt is. 1956. október 30-án az intézet dolgozói egyhangúlag a Munkástanács elnökévé választották. Ezekben az években kezdett el egyre intenzívebben foglalkozni a tbc mellett a szeptikus, a tumoros és degeneratív ízületi elváltozások műtéti kezelésével. Hazánkban elsőként végezte semimalignus csigolyadaganat miatt 1958-ban a nyaki gerinc anterolaterális feltárását, corpodesissel. Kezdeményezte tumoros betegeken a végtagmegtartó műtéti megoldásokat. A csontdaganatos betegek komplex kezelésének felismerése vezette oda, hogy multidiszciplináris munkacsoportot szervezett. Az Országos Onkológiai Intézettel kialakított szoros munkakapcsolat alapján az országban elsőként kidolgozták a csontdaganatok klinikopatológiai nomenklatúráját. Emellett széleskörű országos szervezőmunkát is végzett az extrapulmonalis gümőkóros betegek országos gondozói és fekvőbeteg-ellátásának kialakítására. Korán felismerte a korszerű aneszteziológia és a posztoperatív ellátás jelentőségét, és – sok hazai intézetet megelőzve – a vezetése alatt álló intézményben erőteljesen szorgalmazta azok bevezetését. Egyik úttörője volt az orvosto-

vábbképzés jelentőségének felismerésében és szervezésében. Emellett vezette és fejlesztette a gümőkóros betegek rehabilitálását, átképzését biztosító Műszerészképző Tanműhelyt. A tbc-s betegek eredményes gyógyítása a betegszám radikális csökkenéséhez vezetett. Lerakta a későbbi Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet tevékenységének alapjait: 1961-ben megszervezte a paraplegiás betegek akkor legkorszerűbb ellátását, majd 1966-ban kialakította a scoliosisos gyermekek konzervatív és műtéti kezelésére az első részleget, majd önálló osztályt. Kiemelkedő érdeme volt abban, hogy a scoliosisos gyermekek kezelése terén kialakította a konzervatív és műtéti kezelési lehetőségek együttes alkalmazásának szemléletét az addigi szembeállítás helyett.

1965–1976 között az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Ortopéd Sebészeti Osztályát vezette. E helyen egyre többet foglalkozott a csontdaganatos, metastasisos betegek műtéti kezelésével. A diagnózis gyors és kíméletes biztosítása érdekében hazánkban első alkalommal vezette be a percutan csontbiopsziát. Ehhez saját műszert tervezett és szerkesztett, mellyel több száz diagnosztikus műtétet végzett. Kialakította a mellkasi ortopédia fogalmát: a tölcsermell, a tyúkmell, a bordapúp korrekciója, a thoracic outlet szindróma műtéti kezelése vonatkozásában. Mindezen területek addig az ortopédia nagyon elhanyagolt részei voltak. Ebben az időben került hazánkban is előtérbe a degeneratív és gyulladásos nagyízületi elváltozások preventív és protetikai műtéti megoldása. Kezdeményezte, hogy – egyes traumatológiai intézetek után – fokozatosan az ortopédiai osztályok is megfelelő lehetőséghez jussanak, és végezhesenek protézisbeültetéseket. Az Egészségügyi Minisztérium megbízásából országos felmérést végzett a várható igények megismerésére. Kezdeményezte a vázlat feladatok megoldására az interdiszciplináris endoprotézis bizottság alakítását. Az Országos Ortopédiai Intézet igazgatóhelyetteseként (1972–1981) kialakította az intézet tevékenységét. Szervezte a hálózat fejlesztését, és különösen a vidéki ortopédiai betegellátást illetően előremutató szervező munkát végzett.

1976–1984 között az ORFI Ortopédiai Osztályának vezetője lett. 1977. július 1-jétől a Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszékre egyetemi tanári kinevezést kapott, a reumasebészet művelésére. 1982–1988 között időben az Orvostovábbképző Intézet/ Egyetem Ortopédiai Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára volt. Vezetői és tanári képességei itt kiteljesedtek. Magasabb színvonalra emelte és folyamatosan szervezte az ortopéd szakorvosképzést és továbbképzést. Finnországi tanulmányútja tapasztalatai alapján alakította ki a reumasebészeti tevékenységet az ORFI-ban, majd országszerte. Hosszabb amerikai tanulmányútja után kezdeményezte a korszerű kézsebészeti és lábdeformitások korrigálását szolgáló műtétek bevezetését és elterjesztését; főként rheumatoid arthritises betegek esetében. Elsőként alkalmazta hazánkban a Bechterew-kóros betegek korrekciós gerincosteotomiáját. Több baleseti és idegsebészeti osztállyal együttműködve megkezdtek a gerincsérültek sürgős ortopédsebészeti ellátását. Amerikai tanulmányútjának eredménye volt a scoliosisbevészet továbbfejlesztése, a belső



distrakciós rögzítést biztosító Harrington-módszer alkalmazása. E módszer azóta is a scoliosisebészet arany standardja.

Munkatársai számára megteremtette a külföldi látogatások, tanulmányutak lehetőségét. Szervezte neves külföldi szakemberek magyarországi látogatását, bemutató műtétjeit.

Felismerte a gyógytornásképzés fontosságát. Megszervezte és 1974–1986 között vezette a Főiskolai Kar Gyógytornásképző Szakát. Kialakította a hazai gyógytornász-képzés korszerű tematikáját, oktatási módszereit.

Vezetői tevékenysége során sokat foglalkozott az egészségügyi munka szervezésével, hatékonyságának értékelésével és főleg a munkaszervezés humán vonatkozásaival. Megszervezte és 1969–1972 között vezette az Orvos-Egészségügyi Szakszervezet Munkaszervezési Bizottságát.

1961-ben védte meg kandidátusi értekezését: „A gennyes csípőízületi gyulladások gyógyszeres és műtéti kezelése” témakörből. 1970-ben akadémiai doktori címet nyert: „A műtéti beavatkozás szerepe a csigolyák gyulladásos, tumoros és degeneratív megbetegedéseinek klinikai differenciáldiagnosztikájában” címmel.

Több mint 200 közleménye és könyvfejezete jelentős része külföldi kiadványokban és folyóiratokban jelent meg. Nagyszámú előadást tartott hazai és külföldi tudományos rendezvényeken. A világ szinte valamennyi országában járt, ahol tanulni lehetett, és ahol az ortopédia korszerű módszereit alkalmazták (az említettek kivül pl. Hollandia, Olaszország, Szovjetunió, Anglia, Írország, Svájc, India, NSZK, Bulgária, Lengyelország). Számos hazai és nemzetközi társaságnak és egyesületnek tagja, ill. vezetőségi tagja volt.

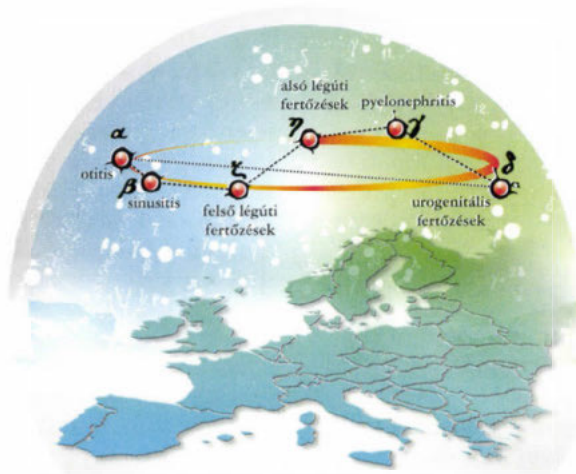
Riskó professzor 4 gyermeke közül kettő – valószínűleg az apai mintát követve – az egészségügyi hivatást választották. Ágnes leánya pszichológus és gyógytornásként dolgozik Budapesten. Fia, Zoltán jó nevű és elismert vezető ortopéd sebész a Dél-Afrikai Johannesburgban. Géza fia a hazai média ismert személyisége. Judit leánya orvosi könyvtáros szakot végzett. 11 unokája és 4 dédunokája van.

1996-ban hunyt el felesége, akivel 52 évig éltek boldog házasságban; dr. Harkó Viola, neves orvos-történész volt.

A magyar ortopéd társadalom nevében még sok szép születésnapot és egészséges éveket kívánunk.

*Bellyei Árpád dr.*

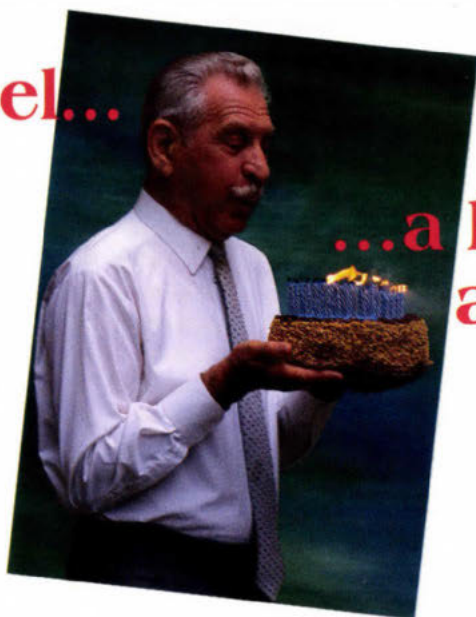




**Suprax**<sup>®</sup>  
*c e f i x i m* 200 mg filmtableta — 100 mg/5ml szuszpenzió

**Európa kedvelt  
 cephalosporinja**

**Fújja el...**



**...a krónikus bronchitis  
 akut exacerbációját!**

kiemelkedő aktivitás a *Haemophilus influenzae* ellen

gyógyszerinterakció nem ismert

napi egyszeri adagolás



**RICHTER GEDEON RT.**

**Fujisawa**

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



Az Orvosi Hetilap 1953, 94, 29-36.

## A csecsemőkori decompositio pathogenesisise

Írta: KERPEL-FRÓNIUS ÖDÖN dr. és VARGA FERENC dr.

### Kommentár

Kerpel-Fronius Ödön és Varga Ferenc az 1953. január 11-i Orvosi Hetilap számban, tehát 50 évvel ezelőtt, jelentették meg *A csecsemőkori decompositio pathogenesisise* c. közleményüket. Mindkét szerző ebben az időben a Pécsi Gyermekklinikán dolgozott: Kerpel-Fronius Ödön a klinika igazgatója volt és Varga Ferenc közvetlen munkatársa. Amikor Kerpel-Fronius Ödön Budapesten, a II. sz. Gyermekklinikára igazgató professzori tisztjét átvette, akkor Varga Ferenc követte őt a Pécsi Klinika igazgatói székében.

Felmerül a kérdés, hogy a közleményben tárgyalt fogalmak – dystrophia-atrophia-decompositio – élnek-e a mai orvostudományban. Magyarországon mindenképpen használjuk még ezeket a kifejezéseket, ugyanakkor a gyermekgyógyászatban domináló angolszász irodalom a fogalmakat már nem használja, a mögöttük levő patológiai történésekkel természetesen operál.

Kerpel-Fronius Ödön a magyar gyermekgyógyászat egyik legjelentősebb személyisége, akiről azt mondhatjuk, hogy a 30-as évek végétől kezdve amerikai tanulmányútját követve vezette be a gyermekgyógyászatba a kórélettani szemléletet. Ez elsősorban a csecsemők betegségeivel kapcsolatosan érvényesült. Érdeklődésének központjában mindvégig a só- és víz-háztartás kérdései voltak. Úgy tudjuk, hogy az egyesült államokbeli tanulmányútja során szinte az első infúziós kezeléseknél a jelenlevők közé tartozott. A só- és folyadékpótlás – melynek magyarországi gyermekgyógyászati elterjedésében orosz-lánrésze volt a Pécsi Gyermekklinikának – ma is igen fontos területe a csecsemő- és gyermekbetegségekkel foglalkozó orvosoknak. Ma, amikor jelentős számú infúziós oldat, egyetlen beadáshoz szükséges pumpák, a beadást megkönnyítő szárnyas tűk, kanülök stb. állnak a rendelkezésre, már nehéz elképzelni, hogy fél évszázaddal ezelőtt az idézett közlemény megjelenése idejében, és az azt megelőző években milyen sok technikai nehézséggel járt a folyadékpótlás. Nagyon nehézkes volt a célzott folyadékpótláshoz szükséges alapvető kórélettani paraméterek meghatározása és összegyűjtése. Ma már alig hihetőnek tűnik, hogy az 50-es években még a magyar kórházi gyermekosztályok egy részében a cukor- vagy sópótlást a bőr alá, az izomszövetbe adott akár 30 ml-t is elérő folyadékmennyiség

formájában fecskendővel adták be; mindezt abban a reményben, hogy az onnan majd felszívódik.

A közleményben leírt decompositio lényege a testsúly, a zsír és a folyadék progresszív elvesztésének végállapota. A dystrophia aránylag könnyen rendeződő veszteséggel járt, ha az azt kiváltó okot sikerült megszüntetni. Az atrophias állapot már nehezen megfordítható, a decompositio pedig csak kivételesen gyógyítható állapot volt. A közlemény megjelenését megelőző időben a II. világháború, az utána következő hiányos étkezés, megromlott higiénés viszonyok stb. különösen kedveztek azoknak az infekcióknak – elsősorban a pneumoniáknak és patogén coli törzsek okozta enteritisnek – amelyek az említett kórállapotok leggyakoribb kiváltó okai voltak. A táplálkozás hibái és hiányosságai (ne felejtjük, hogy tápszerek alig voltak, rendszeres gyermekgyógyászati ellátás kevés gyermeket ért el) mindezeket csak súlyosbították. A háború után Magyarországon is megjelenő antibiotikumok és többek között a Pécsi Gyermekklinika kutatóin alapuló és a most elemzett közleményben szereplő kórtani vizsgálatok jelentős szerepet játszottak az atrophiahoz vezető okok megelőzésében. Az atrophia legsúlyosabb, decompositióval járó stádiumában a folyadékterek teljes átrendeződése, a zsírtartalmak megszűnése – még a Bichat-féle párna eltűnése is – viszonylag magas testfolyadék-tartalom mellett keringési zavarhoz, shockhoz, központi idegrendszeri zavarokhoz, a táplálékfelszívódás megszűnéséhez vezet. Az alapvető kórtani történésekről többet tudunk, mint a jeles szerzők 50 évvel ezelőtt, de a folyamatok ma is úgy zajlanak, mint az idézett leírásban, csupán lényegesen ritkábban észlelhetők a táplálkozási zavarok és nem kezelhető infekciók kivételével.

A kérdés fontosságát mutatja, hogy az 1948-as ún. centenáriumi évben (a szabadságharc kezdete óta eltelt 100 esztendőről van szó) Kerpel-Fronius Ödön erről a kérdéstről tartott referátumot, és a koreferens az akkori Európa legnevesebb gyermekorvosa, Fanconi Guido volt. 1955-ben a Magyar Gyermekorvos Társaság – akkor Szakcsoportnak hívták – nagygyűlésének fő témája a csecsemőkori sorvadás volt, és a kor vezető gyermekgyógyászai Gegesi Kis Pál, Kulin László, Waltner Károly és Kerpel-Fronius Ödön tartották a referátumokat. Kerpel-Fronius professzor előadása a most idézett cikkben szereplő munkásságon alapuló kórélettani referátum volt.

Cserhádi Endre dr.



## KONGRESSZUSI HÍREK

### 2003. OKTÓBER–NOVEMBER\*

2003. október 24–25.: A Magyar Sebész Társaság Északkelet-Magyarországi Csoportjának Tudományos Ülése, Gyöngyös,

Információ: Gál István dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. október 24–25.: A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának 4. Kongresszusa, Szombathely,

Információ: Kalmár Attila dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. október 28.: II. Gyógyszer-mellékhatás Konferencia, Budapest,

Információ: Stankovics Livia, [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. október 31.: A Magyar Repülő- és Űrorvosi Társaság Konferenciája, Kecskemét,

Információ: Grósz Andor dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. október 31.: A Pulmocitológiai Szekció Tudományos Ülése, Farkasgyepű,

Információ: Lukács Judit dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 6–7.: Semmelweis symposium, Budapest,

Információ: [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 6–8.: A Gyermekpulmonológiai Szekció Tudományos Rendezvénye, Székesfehérvár,

Információ: Nagy Béla dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 6–8.: A Magyar Nephrologiai Társaság 2003. évi Nagygyűlése, Siófok,

Információ: [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 6–8.: A Magyar Szívsebészeti Társaság X. (Jubileumi) Kongresszusa, Budapest,

Információ: Szabolcs Zoltán dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 7.: A Magyar Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság és a Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház Csecsemő és Gyermek Intenzív Osztálya közös tudományos ülése, Budapest,

Információ: Újhelyi Enikő dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 7–8.: Fial Sebészek Angol Nyelvű Kазisztikai Fóruma, Budapest,

Információ: Tihanyi Tibor dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 7–8.: GRANUM Családorvos Továbbképző Konferencia, Balatonfüred, Információ: PTE Családorvosi Intézet, [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 8–10.: XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, Információ: MGYT Gyógyszertechnológiai Szakosztály, [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 9–11.: MTT Vándorgyűlés és Fial Traumatóológusok Fóruma, Miskolc, Információ: Bárány István dr., Szabó Zsolt dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 11.: VII. Diabeteszes Nephropathiás Nap, Pécs, Információ: Nagy Judit dr., Wittmann István dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 12–15.: A Magyar Onkológusok Társaságának XXV. Kongresszusa, Szeged, Információ: Balogh Ádám dr., Rahóty Pál dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 13–15.: 10. Magyar Gyógynövény Konferencia „Gyógynövények kutatása és felhasználása 2002”, Kecskemét, Információ: SZTE Farmakognózi Intézet, [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 13–15.: Jubileumi VII. Magyar Alzheimer-kór Konferencia, Információ: [multiart@multiart.hu](mailto:multiart@multiart.hu)

2003. november 14.: Krompecher Emlékelőadás, Szeged, Információ: [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 14–15.: A Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete IX. Szakmapolitikai Konferenciája, Budapest,

Információ: Kádár Ferenc dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 20–21.: A máj gócos megbetegedéseinek sebészeti kezelése, Budapest,

Információ: Jakab Ferenc dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 20–22.: A Magyar Család- és Nővédelmi Tudományos Társaság 2003. évi Tudományos Kongresszusa, Keszthely, Információ: Bártfai György dr., Mészáros Árpád dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 21.: Erzsébet Napi Ünnepi Tudományos Ülés, Hódmezővásárhely,

Információ: Szűts Péter Tibor dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 21.: A DEOEC Fogorvostudományi Intézete, a DAB Stomatológiai Munkabizottsága és a MFE Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza,

Információ: Márton Ildikó dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 27–29.: A Magyar Transzplantációs Társaság V. Kongresszusa, Visegrád, Információ: Szőnyi László dr., Fehérvári Imre dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 28–29.: 4. Budapesti Fájdalomcsillapítási Konferencia, Budapest, Információ: Darvas Katalin dr., Tarján Mária dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

2003. november 28–29.: A Magyar Pediatriai és Lábsebészeti Társaság VII. Vándorgyűlése, Kaposvár, Információ: Miké György dr., Nemes György dr., [eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)

\* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É + L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. elektronikus hírlevele ([eplusl@mail.datanet.hu](mailto:eplusl@mail.datanet.hu)), valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.



## Alkohológia

**Alkohol fogyasztás és stroke-rizikó.** Reynolds, K. és mtsai (Department of Epidemiology, Tulane, University Health Sciences Center, School of Public Health and Tropical Medicine, New Orleans, USA): JAMA, 2003, 289, 579-588.

A stroke (S) a harmadik halálhoz vezető ok az Egyesült Államokban és fő okozója a rokkantságnak. 1999-ben 167 366 beteg halt meg az Egyesült Államokban S miatt. A túlélők 30%-a tartósan rokkant maradt, 20%-a pedig intézeti ápolásra szorult. Amellett az S tetemes financiális terhet jelent a családnak és az egészségügyi ellátó rendszernek egyaránt. 2002-ben az S miatti kiadás az Egyesült Államokban 49,4 milliárd dollár volt, amely a direkt egészségügyi kiadásokat és a betegség és a halál miatt kiesett bevételeket foglalja magában.

Alkoholos italokat világszerte fogyasztanak, és az alkoholfogyasztás és az S közötti kapcsolat mind közegészségügyi, mind klinikai szempontból egyre jelentősebbé válik. Az elmúlt két évtizedben számos epidemiológiai tanulmány vizsgálta az alkohol szerepét, mind a rizikófaktor, mind a preventív hatás vonatkozásában. A jelentős mértékű alkoholfogyasztást kapcsolatba hozták az ischaemiás, haemorrhagiás, az összes S kialakulásával. Más vizsgálatok a mérsékelt alkoholfogyasztást védő hatásúnak találták, de voltak tanulmányok, amelyek a mérsékelt alkoholfogyasztást is S rizikótényezőjének írták le.

A jelen tanulmány metaanalízist végez azon epidemiológiai tanulmányok segítségével, amelyek az S-rizikó és a különböző mértékű alkoholfogyasztás közötti összefüggéseket vizsgálták.

A Medline adatbázisából kiválogatták azokat a tanulmányokat, amelyek 1966 és 2002 között angol nyelvű szaklapokban jelentek meg, és ahol a kulcsszó az „alkohol” volt, témájában pedig cerebrovasculáris esemény, agyembolia, agythrombosis szerepelt betegségként. 53 tanulmányt találtak alkalmasnak értéke-

lésre, különböző okok miatt 18-at kizártak a végső analízisből.

A különböző alkoholfajták adagjait standardizálták alkohol g/nap/hét/hónap szerint, és ezek alapján 5 csoportot alkottak: nulla; 12 g-nál kevesebb; 12–23 g; 24–60 g naponta, illetve 60 g-nál több naponta.

**Eredmények.** Általánosságban az összes S relatív rizikója és az alkoholfogyasztás között nem lineáris kapcsolat volt kimutatható. Az absztinensekkel összehasonlítva a napi 12 g-ot vagy kevesebbet fogyasztóknál szignifikánsan csökkent az összes S rizikója, míg a naponta 60 g vagy annál több alkoholt fogyasztóknál szignifikánsan nőtt az S rizikója.

A haemorrhagiás S rizikója lineárisan nőtt a fogyasztott alkohol mennyiségével: a napi 60 g alkohol felett fogyasztóknál volt a legmagasabb a rizikó. Ez az összefüggés férfiak és nők esetében egyaránt megtekinthető volt.

Az alkoholfogyasztás és az S kapcsolatában többféle mechanizmus játszik szerepet: alkohol okozta hypertonia, cardiomyopathia, alvadási zavarok, az agyban keringő vér mennyiségének csökkenése, pitvarfibrilláció. A mérsékelt alkoholfogyasztáshoz társult csökkent S-rizikó magyarázható lenne azaz, hogy a kevés alkohol növeli a HDL mennyiségét, csökkenti a fibrinolytist és a thrombocytáaggregációt. Epidemiológiai tanulmányok a mérsékelt alkoholfogyasztás protektív hatását mutatták ki CHD-ben is.

A metaanalízis során talált összefüggéseknek klinikai és közegészségügyi jelentősége van. Az Egyesült Államok felnőtt lakosságának (18 évtől felfelé) 44%-a rendszeres ivó. Évente 600 000 új S-esetet észlelnek. A nagyívók alkoholfogyasztásának mérséklése hozzájárulhatna az S-esetek számának csökkenéséhez.

Kara József dr.

**Az ivási szokások és a fogyasztott alkohol fajtájának szerepe férfiak coronariás szívbetegségében.** Mukamal és mtsai (Division of General Medicine and Primary Care and Cardiology Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA): NEJM, 2003, 348, 109-118.

Fontos kérdések merülnek fel az alkohol hatásáról coronariabetegségekben (CHD). Ezek közé tartozik a fogyasztott alkohol fajtájának szerepe, az ivási szokások és az étkezéshez fogyasztott alkohol szerepe. Általában feltételezik, hogy a borivás csökkenti a CHD rizikóját, de a megjelent tanulmányok eltérő eredményeket közölnek a bor, a sör és a tömény alkoholok speciális hatásáról. Kevés tanulmány vizsgálta a gyakori fogyasztás jelentőségét.

A Health Professionals Follow-up Study 51 529 egészségügyben foglalkoztatott, 40–75 év közötti férfhoz juttatott el kérdőívet 1986-ban, amelyben étkezési és ivási szokásokról, valamint volt és meglévő betegségekről kellett számot adni. Különböző okok miatt történt kizárások miatt 38 077 kérdőívet analizáltak. A tanulmányban részt vevő személyek négyévente újabb kérdőíveket kaptak, amiben a korábbi adatok változásait kérték feltüntetni. Külön kérdések vonatkoztak az italfajtákra, mint a fehér-, ill. vörösbör, sör és tömény alkohol. Az italfajták alkoholtartalmát standardizálták, és a fogyasztott alkohol mennyisége szerint hét kategóriába sorolták a résztvevőket: 0,01–4,9 g; 5,0–9,9 g; 10,0–14,9 g; 15,0–29,9 g; 30,0–49,9 g; 50 g és ezt meghaladó fogyasztás. Ezenkívül regisztrálták a dohányzási szokásokat, a BMI-t, a fizikai aktivitást, a koleszterinszintet, a hypertonia mértékét. A négyévente kapott újabb kérdőíveken tüntették fel az alkoholfogyasztásban (mennyiség, gyakoriság), valamint az egészségi állapotban történt változásokat.

**Eredmények.** Az indulási állapothoz képest növekvő alkoholfogyasztáshoz dohányzás, hypercholesterinaemia és hypertonia társult. A leggyakrabban fogyasztott italféleség a sör és a röviditalok voltak.

A 12 éves követési idő alatt 1 418 MI-t észleltek. Az infarktus rizikója csökkent a mérsékelt mennyiségű alkoholt fogyasztók körében, de hasonló hatása volt a minimális mennyiségű (0,1–4,9 g/die) alkoholfogyasztásnak is. Ez az inverz hatás vonatkozott a fatális és nem fatális infarktuszokra is.

Az alkoholfogyasztás gyakorisága is fordítottan aránylott az MI rizikójához, és minden korosztályra érvényes volt (40–75 év).



A négy italfajta napi 15 g alkohol átlagfogyasztásnál egyformán csökkentette az MI rizikóját. Ez a csökkenés legkifejezettebben a sör- és tömény szesz fogyasztásánál jelentkezett, de a résztvevők többsége sört és tömény szeszt fogyasztott. Az étkezéshez fogyasztott alkohol hatása nem különbözött az egyéb alkalmakkor fogyasztott alkohol hatásához képest.

A 12 év követési idő alatt változott a fogyasztott alkohol mennyisége. Azoknál a férfiaknál, akik kevesebb alkohol fogyasztásáról számoltak be, nőtt a diabetes prevalenciája és gyakrabban látogatták orvosukat különböző panaszok miatt.

Akik 12,5 g napi alkoholemennyiség növekedéséről számoltak be, azoknál csökkent a hypercholesterinaemia prevalenciája, és inverz kapcsolat volt kimutatható az AMI relatív rizikójával.

**Megbeszélés.** A 38 077 esetben az alkoholfogyasztás következetesen együtt járt a CHD rizikójának csökkenésével, függetlenül az alkohol fajtájától és attól, hogy evés közben vagy attól függetlenül fogyasztották. Az ivás gyakoriságának fontos szerepe van: a legalacsonyabb relatív CHD-rizikó azoknál volt megfigyelhető, akik három vagy több alkalommal fogyasztottak alkoholt hetente, még akkor is, ha egy alkalommal kevés vagy mérsékelt mennyiségű alkoholt fogyasztottak. Számos tanulmány vizsgálta az alkalmankénti nagyobb mennyiségű alkohol fogyasztásának hatását, és azt találták, hogy a CHD rizikója kifejezetten emelkedett. Ezzel szemben a tanulmány eredményei azt igazolják, hogy a gyakrabban fogyasztott kis és közepes mennyiségű alkohol csökkentette a CHD rizikóját. A nagyívök vérnyomása folyamatosan emelkedett, szemben a mérsékelt ivókéval.

A mérsékelt ivás abszolút haszna az idősebbek körében jelentkezett, ahol az infarktus rizikója ab ovo magasabb.

Epidemiológiai tanulmányok statisztikai adatait óvatosan kell alkalmazni az alkoholfogyasztás kedvező hatásait illetően, tekintettel az alkohol számos individuális hatására. Mégis az időseket bátorítani lehetne, hogy a gyakori mérsékelt mennyiségű alkoholfogyasztás lehetőségét tanácskozzak meg háziorvosukkal.

Kara József dr.

## Dermatológia

**Az atópiás dermatitis.** Leung, D. Y. M., Bieber, T. (Division of Pediatric Allergy and Research Center, Univ.

Colorado Health Sciences Center, Denver Co. and Dept. Dermatology, Univ. of Bonn, Bonn, Németország): Lancet, 2003, 361, 151-160.

Az atópiás dermatitis (=AD) erősen viszkető idült gyulladással járó bőrbetegség, amely általában csecsemő- és gyermekkorban mutatkozik, de fennmaradhat vagy jelentkezhetik felnőttekben is. A kórkép egyre gyakoribb voltára és a betegség iránti érdeklődésre utal az ezzel kapcsolatos számos közlemény. Az AD-nek legalább két formáját azonosították: a) *extrinsic típus*, amely IgE-érzékenységgel jár, és a betegek 70–80%-át érinti; b) *intrinsic típus*, amelyben nincs IgE-szenzibilizálódás és a betegek 20–30%-ában fordul elő.

Az AD világszerte közegészségügyi probléma, mivel a gyermekek 10–20%-a, a felnőttek 1–3%-ánál fordul elő. A kórkép gyakorisága az elmúlt 3 évtizedben 2–3-szorosára emelkedett az iparosodott országokban, de alacsonyabb maradt a mezőgazdasági régiókban, mint Kína, Kelet-Európa és Afrika falusi környezetében. Nagyobb az előfordulási gyakoriság a városi milióban a falusi viszonyokhoz képest, és gyakoribb az előfordulás a magasabb társadalmi osztályok tagjai között. Az atópiás betegség gyakoribb válása kapcsolatos a következő rizikótényezőkkel: kicsiny család, magasabb bevétel és iskolázottság, faluról városba való költözködés, antibiotikumok fokozott használata: azaz nyugati életstílus. Az AD széles klinikai spektrumú. A viszketés és az idült, jellemző alakú és eloszlású, visszatérő ekzéma tünetek jellemzőek. A pruritus vakarózást, lichenificatiót és prurigós göbcséket eredményez. A betegeknek *alacsonyabb a viszketési küszöbük, és így az allergének, csökkent nedvességtartalom, kifejezett izzadás és az irritánsok alacsony koncentrációja* kiváltják a viszketést és vakarózást. Az *akut és szubakut bőrtünetek* gyakran láthatók gyermekekben, és ezekre az erős viszketésen kívül az exoriált és exsudatív erythemás papulák a jellemzők. Az *idült tüneteket* a lichenificatio, papulák és exoriatiók jellemzik. Az idült kézkeze ma sok felnőtt AD-es betegnek lehet az első tünete.

Az AD megjelenéséhez járulnak hozzá a fogékonysági gének, a környezet, farmakológiai abnormitások, immunológiai tényezők közötti interakciók. Egyértelmű az, hogy az AD-nek immunológiai alapja van.

A legtöbb beteg vérében eosinophilia és emelkedett szérumszintű IgE van. Az AD-es gyermekek közel 80%-ában allergiás rhinitis, asthma fejlődik

ki, sugallva hogy a bőrön keresztüli allergénérzékenyítés légúti betegségekre predisponál. Kimutatták, hogy az allergénspecifikus Th2-sejtek nagyobb mennyiségben produkálnak IL-4-et, IL-5-öt és IL-13-at, és kisebb mennyiségben IFN- $\gamma$ -t. Ezek az immunológiai változások fontosak, mivel az IL-4 és IL-13 egyedül azok a citokinek, amelyek az exonon germline transzkripciót tudnak indukálni. Ezek a citokinek vezetnek a vasculáris adhéziós molekulák, mint a VCAM-1 expressziójához, amely érintett az eosinophil infiltrációban és annak leállításában. Ezzel szemben az IFN- $\gamma$  gátolja az IgE-szintézist, a Th2-sejtek proliferációját és az IL-4-receptornak a T-sejteken való expresszióját.

Az *akut ekzéma* tünetek patológiai képét kifejezett epidermalis intercelluláris oedema, spongiosis jellemzi. Az antigénprezentáló sejtek [Langerhans-sejtek, inflammatoricus dendritikus sejtek (IDEC) és macrophagok] a *tünetes és kisebb mértékben a tünetmentes* bőrben magas affinitású IgE-molekulákkal bírnak; ezeknek antigénprezentáló sejteknek fontos szerepük van a Th2- és Th1-sejtek számára történő allergénprezentációban. Akut tünetek fennállásakor a betegek irhájában rengeteg CD4+ T-sejt figyelhető meg. Az idült lichenifikált laesiókban nagyszámú IgE-hordozó Langerhans-sejt és IDEC-sejt, a dermisben pedig mononuclearis sejt van.

A mechanikai trauma (vakarózás) hatására TNF- $\alpha$  és sok más proinflammatoricus citokin termelődik a keratinocytákban. A TNF- $\alpha$ -val és az IFN- $\gamma$ -val való stimuláció után a keratinocyták szignifikánsan nagyobb arányban termelnek kemokineket.

Az AD genetikailag komplex, erős anyai befolyással bíró örökletes betegség. Néhány kromoszomális régióknak kortánlag releváns jelölt géne van, és ez főleg az 5q31-33-ra vonatkozik, mivel ez a Th2 citokin gének egy csoportját (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 és GM-CSF) tartalmazza.

Az immunológiai kiváltó tényezők közül az *élelmiszerek* a mérsékelt, ill. súlyos AD- és gyermekek közel 40%-ában bőrtüneteket indukálnak; az *aeroallergének* (háziporatkák, gyom, állati szőrök, gombák stb.) epicutan alkalmazása a tünetmentes AD-es bőrön ekzematoid reakciót tudnak kiváltani a betegek 30–50%-ában. *Autoallergének:* A súlyos AD-es betegek többségének széruma humán fehérje ellenes IgE antigént tartalmaz (autoallergének). Az AD-es betegek bőrén több mint 90%-ban nagy mennyiségben található *S. aureus*. A legtöbb AD-es betegnél a Staphylococcus szuperantigén ellen irányult IgE-antitest ta-



lálható. A viszketés, ill. vakarózás a barrierfunkció károsítása által fokozza a *S. aureus* lekötődését.

A betegek eredményes *gyógykezelése* sokágú, és ebben érintett a *bőr-gondozás, a gyulladáskeltő faktorok azonosítása és eliminációja, gyulladáscsökkentés és elminációja, gyulladáscsökkentés.*

a) A bőr gondozásának alapját képezi az a tény, hogy a bőr barrierfunkciójának zavara mögött a bőr csökkent ceramidtartalma húzódik meg. Irritáló tényezők: dohányzás, szappanok, kemikáliák stb. mind súlyosbíthatják a xerotikus bőrállapotot. b) Kiváltó tényezők azonosítása és eliminációja. A legtöbb ételre allergiás gyermek az első néhány életévben kinövi a táplálék-túlérzékenységet. A háziporatkára érzékeny gyermek esetében a kiváltó tényezők több módszerrel való távol tartása javulást hoz a betegek állapotában. c) Helyi gyulladáscsökkentés. A *glukokortikoidok* mellett az immunszuppresszáns *tacrolimus, pimecrolimus* alkalmazhatók. A *S. aureus* elleni antibiotikumok eredményesek a *S. aureus*-szal súlyosan fertőzött betegek esetében pl. helyi *Bactroban* vagy *fusid-sav*; szükség esetén *erythromycinnel* és újabb makrolid antibiotikumokkal (*azithromycin* és *clarithromycin*) lehet eredményt elérni. – Az AD-es betegek esetében recidiváló vírusfertőzések léphetnek fel: Kaposi-f. varicelliform erupció, azaz ekzema herpeticum.

A kezelés során szóba jönnek még a *phototerápia* és a szisztémás kezelés keretében az *antihisztaminok*. Tekintetbe kell venni, hogy a hisztamin csak az egyik mediátora a viszketésnek. A szisztémás kezelésben szóba jönnek: (igen alapos megfontolást követően) *szisztémás glukokortikoidok*, *interferon-gamma*, *ciklosporin*, *antimetabolitok* (*methotrexat*, *azathioprin*). Eredményről számolnak be még a klasszikus Chinese herbal tea kezeléssel.

Az AD-es betegek gyakran egész életükben allergiára és asthmára vannak ítélve. Mivel a bőr nagymértékben érzékenyíthető szerv, illy módon a szisztémás allergiás válaszok keretében súlyos reakciók várhatók. Az előrehaladás érdekében kívánatos lenne a különböző klinikai fenotípusok, a betegséghez vezető gének és azok mögött meghúzódó immunszabályozó mechanizmusok megismerése. Ezek esetében elérhető lenne a betegség-alcsoportok esetében is a hatékony kezelés.

[Ref.: A két neves szerző az atópiás dermatitisszel kapcsolatban e cikk keretében minden fontos új tényezőt megemlít. A probléma jelentőségére utal, hogy a közlemény aránylag nagy része a gyógykezeléssel foglalkozik.]

Schneider Imre dr.

**Csomók a diabetezes beteg karján.** Schadow, M. és mtsai (New York Weill Cornell Med. College and New York Presbyterian Hosp., New York, NY, USA): Arch. Dermatol., 2003, 139, 93.

Egy 60 éves spanyol eredetű férfi jelentkezett a szerzők intézetében azal, hogy a jobb alkarján fájdalmas csomócskákat észlel 4 hónap óta. A betegnek inzulinlinal karbantartott diabeteze van, zömmel karjába adja az inzulint. Először azt vette észre, hogy a jobb karján csak egy kicsi vörös csomócska jelentkezett, ami rövid idő alatt megsokszorozódott, és világos színű folyadékot tartalmazó hólyagocskákká változott. A csomók megjelenése nagyjából megfelelt az inzulininjekció beadási helyének. Előzményében túlérzékenységi reakcióval járó ténykedések (kertészkedés, hallal, halétekekkel való bánás) nem szerepeltek.

Fizikális vizsgálattal a jobb alkaron számos erythemás és enyhén érzékeny csomócskákat láttak nagyjából lineáris elhelyezkedésű vonalakkal. Nem érzékeny, epitrochlearis lymphadenopathiát találtak még a jobb karon. *Biopsziás vizsgálattal* (szövetteni vizsgálatra, valamint bakteriális és gombás megbetegedés irányában is nézve) felszínes és a bőr mélyebb rétegeire is kiterjedő gyulladást találtak, helyenként körülírt necrosissal. Ziehl–Neelsen-festéssel *saválló baktériumokat* tudtak kimutatni a punkciós területről.

A kiegészítő vizsgálatok nem utaltak aktív tüdőbetegségre, ezért *atípusos Mycobacterium* fertőzés lehetőségét tekintve a beteg naponta  $2 \times 100$  mg doxycyclint kapott. Háromhetes kezelés során semmiféle változás nem vettek észre, sőt új elváltozások kifejlődését is megfigyelhették. A vizsgálatok kezdetétől számítva 1 hónap elteltével azonosítani lehetett a *Mycobacterium*-ot, ez pedig *M. chelonae*-nek bizonyult. Az időközben ciprofloxacinnal váltott terápiaát befejezték a bakteriológiai érzéketlenség miatt, és a beteg újból *doxycyclint* kapott *clarithromycinnel*. Ez utóbbit 3 hónapon keresztül adták. 5 hónappal a kezelés után teljes gyógyulást észleltek, és az infekció nem újult ki.

A *Mycobacterium chelonae* tulajdonképpen saprophyta baktérium, amelyik talajban, vízben, porban fordul elő, és már 100 éve izolálták teknősbéka tüdejéből. A bőrön trauma után terjed el leginkább. A fertőzés kezelésében többnyire a tetracyclin- és a clarithromycinkészítmények válnak be, generalizált esetben amikacin vagy cefoxitin beiktatása is szükséges.

Visszaesések elég gyakoriak, ezért a tünetek visszafejlődése után még indokolt 4–6 héti folytatni az alkalmazott terápiát.

Iványi János dr.

## Diabetológia

**Acarbose javítja a glykaemiás kontrollt azokban az elhízott 2-es típusú diabetezes betegekben, akiket metforminnal elégtelenül kezeltek.** Phillips, P. és mtsai (Dept. of Endocrinol., The Queen Elizabeth Hosp., Woodville SA 5011, Ausztrália): Diabetes Care, 2003, 26, 269-273.

Az elhízott 2-es típusú diabetezes betegek eredményes kezelését leginkább metforminnal oldják meg, ez azonban nem mindig eredményes, és szükség lehet kombinált kezelésre. Ennek a kombinált kezelésnek eredményességét és biztonságosságát vizsgálták egy 5 centrumban zajló tanulmányban (1 Új-Zélandban, a többi Ausztráliában). Multicentrikus randomizált kettős vak és placeboval kontrollált tanulmány volt ez, melyet 4 hetes placebo előzmény után 24 héten keresztül folytattak. A betegek előzetes metforminadagját változatlanul hagyták, 40 beteg napi  $2 \times 50$  mg (később  $2 \times 100$  mg) acarbose-t, 43 beteg pedig hasonló kinézetű placebo-t kapott. A kiválasztásnál számos szempontot vettek tekintetbe, így azokat a betegeket már eleve kihagyták, akiknek valamilyen tápcsatornára vonatkozó panaszuk volt.

A 24 hetes vizsgálatban részt vevő 83, 2-es típusú beteg klinikai jellemzőiben nem tért el egymástól, a HbA<sub>1c</sub>-szintjük és éhomi vércukorszintjük bizonyította, hogy a betegek szénhidrát-anyagcsereje a naponta átlagosan 1700 mg metformin mellett nem volt egyensúlyban.

Az elsődleges végpontnak a 24. hét végére történő HbA<sub>1c</sub>-változást, másodlagosnak az éhomi vércukorszint alakulását tekintették a kiindulástól számítva a vizsgálat végéig.

A HbA<sub>1c</sub>-szint az acarbose-zal kezelték között szignifikánsan csökkent, az éhomi glukózértékét tekintve a különbség ugyancsak jelentős volt, de nem olyan mértékben, mint a HbA<sub>1c</sub> viselkedését illetően. Megnézték azt is, hogy a betegek között voltak-e olyanok, akiknek a vizsgálat végére 5%-nál jelentősebb HbA<sub>1c</sub>-csökkenésük volt. Ez az arány ugyancsak szignifikáns volt az acarbose-zal kezelték javára (47% vs. 14%).



Ami a kezelés biztonságosságát illeti, ebben különbség a kétféle módon kezelték között nem volt, de természetesen az acarbose-terápia gastrointestinalis mellékhatásai lényegesen gyakrabban fordultak elő. A testsúly mindkét kezelt csoportban kismértékben csökkent, de nem szignifikáns módon (átlagosan 1,32 kg vs. 0,43 kg).

Úgy tűnik tehát, hogy a nem kielégítő hatású metforminkezelés mellé beiktatott acarbose-terápia hatásos és biztonságos kiegészítést jelent elhízott 2-es típusú cukorbeteg kezelésében.

Iványi János dr.

**Arab-amerikai diabetesesek epidemiológiája.** Jaber, L. A. és mtsai (Dept. of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sci., Wayne State Univ., 259 Mack Ave., Detroit, MI 48201-2417, USA): *Diabetes Care*, 2003, 26, 308-313.

Jó 10 éve az USA-ban jelentős számú arab nemzetiségű egyén telepedett le, számukat 2-3 millióra becsülik. Legtöbben Michigan államban élnek, többségük Detroit környékén.

A szerzőcsoport megvizsgálta, hogy Michigan állam délnyugati részében – Wayne megye – az arab lakosok között a diabetes milyen gyakorisággal fordul elő, erre hogyan hatnak etnikai szempontok, a zömmel Közép-Keletről bevándoroltak életmódbeli változásai, kulturális, szociális és pénzügyi adottságai. A célkitűzések megvalósítására a szerzők felhasználták annak a szolgáltatásnak a segítségét, amelyik a területen élő arabok gazdasági és szociális gondjaival foglalkozik (Arab Community Center for Economic and Social Services, ACCESS). Háztartásonként közelítették meg a kérdést diabetes szempontjából úgy, hogy zömmel az említett szervezet segítségével kerestek meg arab családokat, és közülük kértek résztvevőket arra, hogy jelentkezzenek diabetes irányú vizsgálatok elvégzésére. Emellett részletes kérdőívet kaptak a jelentkezők, amelyben elsősorban az eredeti hazában honos kulturális, szociális és családi vonatkozásokra tértek ki. A jelentkezők demográfiai, antropometriai adatainak rögzítése után 72 g glükózzal terheléses vizsgálatot végeztek, és ezek eredményeit értékelték ki.

626 résztvevő közül összesen 542 egyén adatait tudták minden tekintetben feldolgozni (87%-os arány). A demográfiai adatok közül kiderült, hogy a legtöbb bevándorló – átlagosan 11

éve él már az USA-ban – libanoni eredetű (65%), őket követték a jemeniek 15%-kal és az irakiak 9%-kal. A vizsgáltak átlagos életkora 38 év volt, a férfiak iskolázottsága jelentősen jobb volt, mint a nőké, ugyanígy az alkalmazottságuk is (előbbi 69% vs. 49%, utóbbi 80% vs. 19%). A nők többsége (73%) csak háztartást vezetett.

A diabetes prevalenciája nőkre vonatkoztatva 15,5% volt, szemben a férfiak 20,1%-ával. Érdekes módon a már ismert és a frissen felfedezett diabetes prevalenciájának aránya azonos volt. A már ismert diabetesen kívül értékelték a csökkent glükóztolerancia (IGT) és az emelkedett éhomi glükóz (IFG) arányait is, ezek együttesen a nők között 32,3%-ban, míg a férfiak között 49,8%-ban fordultak elő. A fiatalabb korosztályhoz tartozó férfiak körében a prevalencia magasabb volt, mint nőkben. Egy kiemelt adat szerint a libanoni származású amerikaiak 14,5%-os diabetes prevalenciája megegyezett az otthoni és 30 évesnél idősebb libanoniak 13%-os prevalenciájával. Az arányok egyébként csaknem minden tekintetben rosszabbak, mint a kezdetől ott élő amerikaiaké és a kockázati tényezők között az elhízás (a centrális jellegű is) lényegesen nagyobb arányú az arab eredetűek között. Fel-tűnő még, hogy az anyai eredetű diabetes jóval magasabb (32%-os) a férfiak között, mint az apai eredetű (13%). Elgondolkodtató az is, hogy a vizsgáltak jelentős részében az ún. diabetes előállapotok (IGT és IFG) is rendkívül magasak, ezért feltétlenül indokolt ennek a lakosságnak a körében is a prevenció és a diabetes megfelelő kezelésének egyidejű programját biztosítani.

Iványi János dr.

**Diabeteses betegek infekciós betegségeinek kockázata és megnyilvánulási mutatói.** Shah, B. R., Hux, J. E. (Instit. for Clin. Evaluat. Sci., G106-2075 Bayview, Toronto, ON Canada M4N 3M5, Kanada): *Diabetes Care*, 2003, 26, 510-513.

Ismeretes, hogy a diabeteses betegek infekciókra jobban hajlamosak, mint az átlagos népesség. Az egyes fertőzések előfordulási gyakoriságát vizsgálták a torontói szerzők úgy, hogy Ontario állam egészségügyi információs rendszerét használták fel annak kimutatására, milyen gyakorisággal fordulnak elő feltétlenül kórházi kezelést igénylő, illetve ambuláns formában ellátható fertőzések a diabeteses betegek között 2 időszakban (1999., illetve 1996.). Az állam lakossága 2001-es adatok szerint 11,5 millió volt, és

1999. április 1-ig 513 749 diabeteses beteget tartottak nyilván. Ehhez a csoporthoz illesztettek ugyanilyen létszámú nem diabeteses egyént, és a kórházi adatok, valamint a háziorvosok által észlelt és bejelentett fertőzések megbetegedések előfordulását hasonlították össze. Az összehasonlított 2 csoportban megnézték a fertőzések megbetegedések kockázati arányát és a bekövetkezett halálozásokat.

Kiderült, hogy mindkét vizsgált periódusban a diabeteses betegek közel fele került fertőzések megbetegedés miatt intenzív kezelésbe. A diabeteses betegek kockázati aránya a nem diabetesesekkel szemben mindkét periódusban 1,21 volt, kórházi megfigyelést és kezelést illetően pedig 2,17. A halálozás kockázati aránya ugyancsak magasabb volt a diabetesesek között, mint a kontrollnak számító egyének csoportjában: 1,92.

A kórházi ellátásra nem szoruló betegek között a legtöbb beteg felső légúti megbetegedésben szenvedett 100 000 diabeteses betegre számítva 28 454, ez az arány nem sokban tért el az 1996-ban bejelentettek tekintetében (29 558). Csökkenő számban következtek az egyéb fertőzések (cystitis, pneumonia, cellulitisek, enterális infekciók és még kisebb arányban a fül és a genitális eredetű infekciók, gombás megbetegedések). Ebből az összeállításból az is kitűnt, hogy az osteomyelitisek megbetegedések kockázati aránya a többihez viszonyítva mindkét évben kiugróan magas volt (4,39 vs. 4,15 a diabetesesekre vonatkoztatva). A feltétlenül kórházi kezelést követő a különböző eredetű sepsisek vezettek 539/100 000-es előfordulással, őket követték a posztoperatív infekciók, az epeúti fertőzések és lényegesen kisebb számban a különböző eredetű peritonitisek és az appendicitis.

A halálozás kockázati aránya az összes betegre vonatkoztatva 1999-ben 1,84, 1996-ban 1,92 volt, ezek az arányok, valamint az ambulánsan ellátott betegek halálozási kockázatának aránya (1,38, 1996-ban 1,39) egyaránt szignifikáns volt a diabeteses betegek vonatkozásában. Bár kórházba súlyosabb fertőzések esetek kerültek, nyilván megfelelőbb gyógykezelésükkel a halálozási kockázati arányt le lehetett szorítani 0,95, illetve 1996-ban 0,94-re.

A nagyszámú adat alapján egyértelműen megerősíthető, hogy a diabeteses betegek csökkent immunfunkciója következtében a fertőzések körükben gyakrabban fordulnak elő, és azoknak a betegeknek nagyobb a halálozási kockázata is, akiknek már micro- vagy macrovascularis szövődményeik is vannak.

Iványi János dr.



## Meghívó

**A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** 2003. október 30-án (csütörtökön) 14 órakor tudományos előadást rendez a kórház Auditoriumában.

Üléselnök: *Prof. Dr. Lipcsey Attila*

### Előadások:

Mozgásszervi károsodás következtében fogyatékosá vált személyek rehabilitációja

Előadó: *Dr. Fazekas Gábor*

A megfelelő mikrobiológiai mintavétel jelentősége

Előadó: *Dr. Szakoly Szilvia*

Az automatizáció szerepe a mikrobiológiai diagnosztikában

Előadó: *Dr. Dobák András*

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

## Meghívó

**A Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK) és az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) a „Magyar Tudomány Napja”** alkalmából közös tudományos ülést rendez.

Időpont: 2003. november 3. 14<sup>30</sup>

Helyszín: ORFI Lukács Klub

### Program:

#### 1. Bevezető

*Prof. Dr. Naszladý Attila,*

*Prof. Dr. Poór Gyula*

2. Az orvostanhallgatók részére kiírt 2003. évi jubileumi reumatológiai pályázat díjainak átadása

3. A csontanyagcsere jellemzői arthritis psoriaticában (a BIK felkért előadása)

*Majnik Judit dr., Koó Éva dr., Ujfalussy Ilona dr., Kelemen Judit dr., Tarján Zsuzsanna dr., Imre Katalin dr., Nagy Erzsébet dr.*

4. A „Farkas Károly Emlékalapítvány” 2003. évi pályázatának eredményhirdetése

5. Rheumatoid arthritis radiológiai elváltozásainak nyomon követése rövidített Larsen-módszerrel (az ORFI felkért előadása)

*Palkonyai Éva dr.*

## A Szemmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinika, a Magyar Mesterséges Táplálási Társaság és a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság

„Mesterséges táplálás” címmel továbbképző konferenciát szervez aneszteziológus-intenzív terápiás szakorvosok, szakorvos-jelöltek, sebészek, gasztroenterológusok, gyermekgyógyászok, családorvosok, valamennyi klinikai szakma, aneszteziológus szakasszisztensek, intenzív szakápolók, PhD-hallgatók részére.

Időpont: 2003. november 7–8.

Helyszín: BM Duna Palota

Budapest, V. Zrínyi u. 5.

Jelentkezés: Invention Kongresszusi Szervező Iroda, 1086 Budapest Szeszgyár u. 6/a., telefon: 299-0184, fax: 299-0187

E-mail: [zspapp@convention.hu](mailto:zspapp@convention.hu)

Felvilágosítás: *Dr. Tarjányi Mária*

Szemmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinika, telefon: 313-5216.

„B” típusú tanfolyam, kreditpont orvosoknak tesztvizsgával: 24, szakasszisztenseknek, PhD-hallgatóknak a kreditpont meghatározás alatt.

A tanfolyam díja: 8000 Ft (PhD-hallgatóknak ingyenes).

### Program:

2003. november 7.

8<sup>00</sup>– Regisztráció

10<sup>00</sup> Megnyitó:

*Dr. Darvas Katalin*

*Dr. Harsányi László*

10<sup>15</sup>–10<sup>45</sup> A mesterséges táplálás, mint interdiszciplináris kihívás és feladat

*(Dr. Harsányi László)*

10<sup>45</sup>–11<sup>15</sup> A tápláltsági állapot megítélése: a malnutritio formái

*(Prof. Dr. Bogár Lajos)*

11<sup>15</sup>–11<sup>45</sup> Patofiziológiai folyamatok hatása a sejtek metabolizmusára

*(Dr. Ökrös Ilona)*

11<sup>45</sup>–12<sup>15</sup> Kávészünet

12<sup>15</sup>–12<sup>45</sup> A folyadék- és elektrolitpótlás szempontjai a mesterséges táplálás során

*(Dr. Morvay Balázs)*

12<sup>45</sup>–13<sup>15</sup> Valóban mérgezzük-e betegeinket, amikor parenteralisan táplálunk

*(Dr. Varga Péter)*

13<sup>15</sup>–14<sup>15</sup> Ebédszünet

14<sup>15</sup>–15<sup>00</sup> A korszerű mesterséges táplálás szempontjai a perioperatív szakban és az intenzív betegellátásban *(Dr. Nagy Katalin)*

15<sup>00</sup>–15<sup>30</sup> Diabetesek perioperatív ellátása

*(Prof. Dr. Darvas Katalin)*

15<sup>30</sup>–16<sup>00</sup> A mesterséges táplálás szerepe a gasztroenterológiában

*(Prof. Dr. Pap Ákos)*

16<sup>00</sup>–16<sup>30</sup> Táplálásterápia a fej-nyaksebészeti betegek ellátásában

*(Dr. Horváth Emília)*

16<sup>30</sup>–17<sup>00</sup> A mesterséges táplálás helye az onkológiai gondozásban

*(Dr. Bodoky György)*

2003. november 8.

9<sup>00</sup>–9<sup>30</sup> Központi idegrendszeri károsodott betegek mesterséges táplálása

*(Dr. Dénes Zoltán)*

9<sup>30</sup>–10<sup>00</sup> Mesterséges táplálás a családorvosi gyakorlatban

*(Dr. Magyar Anna)*

10<sup>00</sup>–10<sup>30</sup> A táplálásterápia szervezése a fekvő- és járóbeteg-ellátásban

*(Dr. Nagy Katalin)*

10<sup>30</sup>–11<sup>00</sup> Kávészünet

11<sup>00</sup>–11<sup>30</sup> Kritikus állapotú csecsemők és gyermekek táplálásterápiája

*(Dr. Újhelyi Enikő)*

11<sup>30</sup>–12<sup>00</sup> Tápanyagfarmakonok, immuntáplálás: a metabolikus táplálás jövője *(Dr. Dárdai Ernő)*

12<sup>00</sup>–12<sup>30</sup> Cost/benefit kérdések, finanszírozás *(Dr. Weltner János)*

12<sup>30</sup>– Tesztvizsga

Tanfolyam zárása

## Pályázati felhívás

**A Fresenius Kabi Hungary Kft.** pályázatot hirdet a MAITT Dél-Dunántúli Szekciójának VI. tudományos ülésén való részvételre, melyet 2003. november 7–8. rendeznek meg Keszthelyen. A pályázatokat bizottság értékeli, a nyerteseket postán értesítjük. Jelentkezési határidő: 2003. október 27. A pályázatokat a következő címre várjuk: Fresenius Kabi Hungary Kft. 1036 Budapest Lajos u. 48–66.

Ezúton szeretném megköszönni mindazoknak a kedves orvoskollégáknak, akik anyagilag támogatták az idei versenyemet (is) és így lehetővé tették, hogy kijussak a világversenyekre. Ezúttal tudatom, hogy a 24. Orvosi Világjétékokon (Stirlingben) 3 aranyérmel szereztem a 400, a 800 és az 1500 méteres síkfutásban. A 15. Senior Atlétikai VB-n San Juanban (Puerto Rico) pedig három 10. helyezést értem el ugyanezekben a távokon (az egészségesek között egy csípőprotézissel).

Mégegyszer köszönöm. Tisztelettel: *Ercsényi Edith* (gyógyszerész-manager)

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést.”

Szkrjabin



**A Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet az alábbi szakmákban a kórház különböző osztályaira:

- radiológus (lakás megbeszélés tárgyát képezi),
- radiológus, CT, MR jártasság (kiemelt bérezéssel, lakás megbeszélés tárgyát képezi),
- neonatológus (kiemelt bérezéssel, lakbértámogatással),
- fül-orr-gégész,
- laboratóriumi szakorvos,
- kardiológus (belgyógyászati szakvizsga előtt álló pályázók részére második szakvizsga lehetőségét biztosítjuk, lakás megbeszélés tárgyát képezi),
- pszichiáter,
- traumatológus,
- klinikai onkológus – osztályos orvos (kiemelt bérezéssel, lakbértámogatással),
- klinikai onkológus – rendelőintézeti álláshelyre.

Keresünk még *gyógyszerész, pszichológus és vegyész* munkatársakat is.

A meghirdetett álláshelyekkel, bérezéssel, lakáslehetőséggel kapcsolatban részletes információt *dr. Kőszeg Gábor* orvos-igazgatótól lehet kérni a (06-36) 410-313-as telefonszámon.

A pályázatokat *dr. Kovács József* főigazgató címére kérjük benyújtani (3301 Eger 1, Pf. 15.).

**A Szent Pantaleon Kórház** (2400 Dunaújváros, Korányi Sándor utca 4-6.) főigazgatója *dr. Máté-Kasza László* az alábbi állásokat hirdeti meg:

*Traumatológia:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Ortopédia:* szakorvos; *Belgyógyászat:* szakorvos; *Fül-orr-gégész:* szakorvos; *Radiológia:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Általános Sebészet:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Pszichiátriai – Pszichoterápiás Osztály:* szakorvos; *Urológia:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Neurológia:* szakorvos, *Reumatológia:* szakorvos; *TBC Gondozó Intézet:* szakorvos; *Csecsemő és Gyermekosztály:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Kardiológia:* szakorvos.

Az állások mindegyike a pályázat benyújtása és elbírálása után azonnal betölthető.

*Kiemelt bérezést* biztosítunk a Traumatológia Osztályon, az Általános Sebészeti Osztályon, a Csecsemő és Gyermekosztályon, a Belgyógyászati Osztályon, a TBC Gondozó Intézetben valamint a Neurológia Osztályon. *A lakhatási lehetőség* eseti megbeszélés tárgyát képezi.

**A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet** (1125 Budapest, Diós árok 1-3.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet orvosi állásra az *Idegsebészeti Osztályon idegsebész, ideggyógyász vagy intenzív szakorvos* képzettséggel. Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakképesítés. Pályázat benyújtása: a Humánpolitikai Osztályra, a kórház fenti címére. Betölthetőség: azonnal. Bérezés: megegyezés szerint. Érdeklődni lehet: *Dr. Julow Jenő* osztályvezető főorvosnál a 458-4538 telefonszámon.

**XVI. kerületi Szakrendelő röntgen szakorvost** keres hasi ultrahangos jártassággal. Lehet nyugdíjas orvos is. Érdeklődni lehet: a 407-0001 telefonszámon *Dr. Várkonyi Ákos* intézményvezető főorvosnál a Jókai u. 3. alatt található szakrendelőben.

**Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet a *Neurológiai Osztályra neurológus szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló általános orvos* részére. Az osztály modern EEG és EMG készülékkel fel van szerelve. Jelentkezés *Dr. Kiss Gábor* osztályvezető főorvosnál, telefon: 369-5597

**A hajdúszoboszlói Egészségügyi Intézmények** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *iskolaorvosi munkakör*

és *fogászati asszisztensi* állás betöltésére. Pályázati feltételek: előírt szakképesítés, büntetlen előélet, közalkalmazotti jogviszony vállalása

Pályázat benyújtásának határideje: 2003. november 15.

Cím: *Dr. Garai Zsigmond* igazgató főorvos, 4200 Hajdúszoboszló, Szilfákajla 1-3., telefon: (06-52) 557-541

**Az EuroCare Magyarország Egészségügyi Szolgáltató Rt.** (1023 Budapest Felhévizi u. 5.) pályázatot hirdet *ajkai, mátszalkai és siófoki dialízisközpontjainak orvos-igazgatói* állásaira.

Pályázati feltételek:  
 - orvosi diploma,  
 - nefrológiai szakvizsga.  
 Csatolandó:  
 - MOK tagsági igazolvány másolata,  
 - OONY-ba vételről igazolás,  
 - 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,  
 - nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról.

Angol vagy német nyelvtudás előnyt jelent.

Bérezés megegyezés szerint. A kórházban lehetőség van részmunkaidőben járó- és fekvőbeteg-ellátási feladatok végzésére. Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázat benyújtását a fenti címre, *Fabók József* igazgató nevére kérjük.

**Az Országos Vérellátó Szolgálat Bajai Területi Vérellátója** felvételt hirdet *orvosi* állás betöltésére.

Előnyt jelent az igazolt nyelvtudás és az alábbi szakvizsgák valamelyike: transzfúziológia, hematológia, belgyógyászat, intenzív terápia, klinikai laboratórium. Lakhatás megoldható.

Szakvizsga nélküli, illetve rezidens orvosok jelentkezését is várjuk. Bérezés megállapodás szerint.

Érdeklődni *Dr. Bognár Éva* területvezető főorvosnál lehet. Telefon: (06-79) 520-081



# DILATREND®

CARVEDILOL

## Több, mint $\beta$ -blokkoló

### Tények:

#### Hipertónia

- Diasztolés vérnyomáskontroll a betegek 85,7%-ánál<sup>(1)</sup>
- Célvérnyomás elérése a betegek 75%-ánál<sup>(1)</sup>
- Kedvező hatás társbetegségekben<sup>(2)</sup>:
  - Diabetes mellitus
  - Perifériás érszűkület
  - Veseműködés zavara
  - Diszlipidémia

#### Iszkémiás szívbetegség

- AMI után a reinfarktuszok száma: 41 % ↓<sup>(3)</sup>
- AMI után ösztörtalitás: 23 % ↓<sup>(3)</sup>

#### Krónikus szívelégtelenség

- Ösztörtalitás NYHA II-III: 65 % ↓<sup>(4)</sup>
- Ösztörtalitás NYHA III-IV: 35 % ↓<sup>(5)</sup>

1. Smekens, 1993.

2. L. Rydén, Springer, 2001.

3. HJ. Dargie, Lancet, 2001. (CAPRICORN Study)

4. M. Packer, NEJM, 1996. (US Carvedilol Study)

5. M. Packer, NEJM, 2001. (COPERNICUS Study)

#### Dilatrend® 12,5 mg és 25 mg tablettá

**Javallat:** Esszenciális hipertónia. Stabil angina pectoris tartós kezelése. Krónikus szívelégtelenség (diuretikummal, digoxinnal, ACE-gátlóval történő kezelés kiegészítésére).

**Adagolás:** **Esszenciális hipertónia.** Kezdő dózis: az első 2 napon 1x12,5 mg/nap. Később 1x25 mg/nap.

*Maximum:* legkevesebb 2 hét múlva 2x25 mg/napra emelhető. Egyszeri adagként maximum 25 mg ajánlott.

**Stabil angina pectoris.** Kezdő dózis: 2x12,5 mg/nap. Fenntartó dózis: 2x25 mg/nap.

*Maximum:* legkorábban 2 hét után 2x50 mg/nap.

**Krónikus szívelégtelenség.** Individuális. Dózisbeállítás, valamint a dózistitráció kardiológus szakorvos által, intézeti háttér és szoros kontroll mellett történjék. Javasolt kezdő dózis: 2x3,125 mg/nap. 2 hetente duplázza az adagot a titrálást 2x25 mg/nap-ig folytathatjuk.

**Idősebb betegek esetén:** **Esszenciális hipertónia.** Kezdő dózis: 1x12,5 mg/nap. A dózis minimum 2 hetes intervallumban fokozatosan a maximális dózissra emelhető. **Stabil angina pectoris.** *Maximum:* 2x25 mg/nap. Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

12,5 mg OGYI eng. száma: OGYI-T 6084/01, 25 mg OGYI eng. száma: OGYI-T 4965/01.

További információval készséggel áll rendelkezésére:  
Roche Magyarország Kft. H-2040 Budaörs, Edison u. 1.  
Tel.: (+36) 23 446-800 Fax: (+36) 23 446-860  
www.roche.hu  
info@roche.hu





# SIMVOR

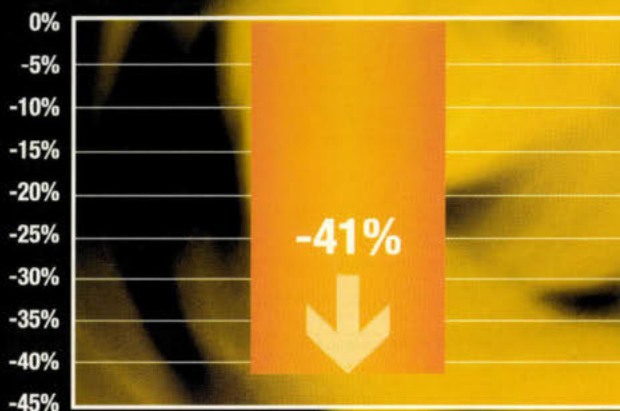
simvastatin

90%-OS  
TÁMOGATÁS

## ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

### SIMVOR 40 mg

LDL-koleszterinszint\*\*



Ft

Térítési díj\*



## A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT\*\*\*

	TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg filmtabletta 28x	4 667	518
Simvor 20 mg filmtabletta 28x	3 339	371
Simvor 10 mg filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.\*\*\*

BANBAXT



MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.  
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.  
E-mail: simvor@medicouno.hu

\* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

\*\* Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

\*\*\* A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).



# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 43. szám

2003. október 26.

560 Ft

A sebészet és az aneszteziológia transzfúziológiai problémái.  
A perioperatív anaemia okai, következményei és kezelése ..... 2099

#### TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Lázás, neutropeniás gyermekek kezelése meropenemmel ..... 2115

#### KLINIKAI TANULMÁNYOK

A macroprolactinaemia és a hyperprolactinaemia  
differenciáldiagnosztikája ..... 2121

#### FOGLALKOZÁSI ÁRTALMAK

Öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómája ..... 2129

#### BIOMETRIA

Tényleg egyezést jelent-e a teljes egyformaság? ..... 2137

#### MINDENNAPOK GYAKORLATA

A colorectalis carcinoma kezelése ..... 2141



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



**Pályázati felhívás  
a 2004. évi  
Sanofi-Synthelabo egészségügyi díjra**

**1. A Szakmai díj**

(45 évnél fiatalabb szerzők munkáit várjuk)

Tudományos dolgozatokat (de nem Ph.D. értekezéseket),  
ami egy évnél nem régebben megjelent, vagy megjelenés alatt  
álló – döntően hazai munkán alapuló – publikációkból áll, illetve erre  
a célra külön készült dolgozatokat várunk az alábbi témakörökben:

- **atherothrombosis**
- **hypertonia**

Az egészségügy legszélesebb területén végzett  
gyógyító-, szűrő-, diagnosztikus-, epidemiológiai-, stb. vizsgálat,  
kezdeményező tevékenység és eredményeinek leírása

- **a cardiovascularis betegségek területén**  
(orvosoknak és egészségügyi dolgozóknak)

A Díjról független bírálóbizottság dönt, amelynek összege:  
nettó 500 000 – 500 000 Ft.

**2. Az Életmű-díj**

Összege: nettó 1 000 000 Ft.

A Sanofi-Synthelabo Rt. vezetősége dönt az életmű-díjról, amelyet egy  
egészségügyben dolgozó közösség javaslata alapján olyan személy nyerhet  
el, akinek iskolateremtő szerepe, konkrét terület átalakulását eredményező  
széles körű szervező és tudományos aktivitása, országos elismertsége kiemel-  
kedő volt. Az elbíráláskor a korábbi évek pályázatait is figyelembe vesszük.

Kérjük a pályázatokat **2003. december 15-ig** - szakmai önéletrajz  
kíséretében -, két példányban elküldeni.

A pályázat eredményét **2004 első félévében** ugyanazon lapokban jelentetjük  
meg, mint ahol a pályázati kiírás megjelent.

**Cím:**

Sanofi-Synthelabo Rt.  
Kommunikáció

1045 Budapest, Tó u. 1-5.

**Telefon/fax:**

(1) 369-22-16



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 43. szám – 2003. október 26.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by  
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,  
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótónyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézi dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

Gulácsi László dr., Jermendy György dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),  
P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczyński dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen),  
L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
A. Mogyorósi dr. (Richmond), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.  
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,  
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon  
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú  
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,  
negyedévre 6000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002





# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 43. szám – 2003. október 26.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 26., 2003. Volume 144. No. 43.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A sebészet és az aneszteziológia transzfúziológiai problémái. A perioperatív anaemia okai, következményei és kezelése  
Pénzes István dr., Regöly-Mérei János dr.,  
Telek Géza dr., Madách Krisztina dr. 2099

## TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Lázás, neutropeniás gyermekek kezelése meropenemmel  
Müller Judit dr., Kovács Gábor dr., Garami Miklós dr.,  
Schmidt Marianne dr., Fekete György dr. 2115

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

A macroprolactinaemia és a hyperprolactinaemia differenciáldiagnosztikája  
Toldy Erzsébet dr., Lócsei Zoltán dr., Szabolcs István dr.,  
Kneffel Pál dr., Góth Miklós dr., Szőke Dominika dr.,  
Kovács L. Gábor dr. 2121

## FOGLALKOZÁSI ÁRTALMAK

Öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómája  
Kákosy Tibor dr., Németh László dr., Kiss Gábor dr.,  
Martin János dr., Lászlóffy Marianna dr. 2129

## BIOMETRIA

Tényleg egyezést jelent-e a teljes egyformaság?  
Singer Júlia 2137

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

A colorectalis carcinoma kezelése  
Simon László dr., Tam Beatrix dr. 2141

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2144

The transfusiology problems in surgery and anaesthesiology. The causes, consequences, prevention and treatment of perioperative anemia  
Pénzes, I., Regöly-Mérei, J., Telek, G., Madách, K. 2099

## THERAPEUTIC STUDIES

Clinical effectiveness of meropenem treatment in children with febrile neutropenia  
Müller, J., Kovács, G., Garami, M., Schmidt, M.,  
Fekete, Gy. 2115

## CLINICAL STUDIES

Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia  
Toldy, E., Lócsei, Z., Szabolcs, I., Kneffel, P., Góth, M.,  
Szőke, D., Kovács, L. G. 2121

## OPPUCCATIONAL DISEASES

Hand-arm vibration syndrome of the foundry workers  
Kákosy, T., Németh, L., Kiss, G., Martin, J.,  
Lászlóffy, M. 2129

## BIOMETRICS

The extent of agreement in case of complete identity  
Singer, J. 2137

## EVERYDAY PRACTICE

Treatment of colorectal cancers  
Simon, L., Tam, B. 2141



# A sebészet és az aneszteziológia transzfúziológiai problémái. A perioperatív anaemia okai, következményei, megelőzése és kezelése

Pénzes István dr.<sup>1</sup>, Regöly-Mérei János dr.<sup>2</sup>, Telek Géza dr.<sup>2</sup> és Madách Krisztina dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest (igazgató: Pénzes István dr.)

III. Sebészeti Klinika (igazgató: Regöly-Mérei János dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** A transzfúzió klasszikus indikációja az oxigénszállítás zavarának rendezése, illetve az ischaemia megszüntetése. A sebészeti és aneszteziológiai gyakorlatban ezen indikációk az akut vérzéssel járó állapotok (traumás eltérések, akut gastrointestinalis vérzés, műtéti vérvesztés), illetve a krónikus vérvesztéshez vezető betegségek (tumorok, fekélyes betegségek okozta okkult vérzések stb.) esetén egyaránt előfordulnak. A klasszikus sebészeti és aneszteziológiai szemlélet a transzfúzió indikációját igen liberálisan kezelte, és csak az utóbbi években kezdett foglalkozni a vérártómlasztás esetleges hátrányaival, szövődményeivel. Az áttekintő tanulmány célja megvizsgálni a perioperatív anaemia, illetve a vérvesztés okait és patofiziológiai hatásait, áttekinteni a transzfúzió indikációját, mellékhatásait, valamint a vérártómlasztás kapcsán fellépő immundepresszióval és immunmodulációval kapcsolatos legújabb ismereteket. A szerzők támogatást kívánnak adni a transzfúziós trigger meghatározásához, áttekintik a sebészeti és aneszteziológiai beavatkozások során fellépő vérigény csökkentésére, illetve az oxigénszállító kapacitás fenntartására a klinikai gyakorlatban alkalmazható módszereket. A vér- és vérkészítmények adásával kapcsolatos gyakorlati ajánlásokat az irodalom és saját tapasztalatuk alapján a szerzők az alábbiakban összegzik: 1. transzfúzió ritkán indokolt, ha a Hb-szint 10 g/dl felett van és gyakorlatilag mindig indokolt, ha kevesebb, mint 6 g/dl, különösen akután kialakult anaemia esetében 2. A „transzfúziós trigger” Hb-szint továbbra is viták tárgya, és hogy az adott betegnél a közties értékeknél (6–10 g/dl) lévő Hb-koncentráció transzfúziót indokol-e, azt az inadekvát oxigenizáció következtében fellépő szövődmények lehetősége alapján kell mérlegelnünk. 3. Major kórbetegség (pl. emphysema, ischaemiás szívbetegség) esetében már 10 g/dl, respirator függőség kapcsán 12 g/dl Hb-érték indokolhatja transzfúzió adását. Amennyiben lehetséges, az idegenvér-megtakarító eljárások kedvező hatását kell használni. **Következtetések:** Bár az országos vérellátó szolgálat kíváncsián szervezett, a jelenlegi hazai gyakorlat nem kedvező. A korszerű eszközök, módszerek alkalmazása az átlagos felszereltségű sebészeti osztályokon nem kielégítő, az immunológiai ismeretek hiányában a klinikusok a transzfúzió indikálásában túlzottan liberálisak. Alapvető feladat tehát a korszerű, immunológiaiilag megalapozott sebészeti-aneszteziológiai transzfúziós gyakorlat feltételeinek megteremtése, melynek alapja az oktatás-továbbképzés alapvető

**The transfusiology problems in surgery and anesthesiology. The causes, consequences, prevention and treatment of perioperative anemia. Introduction:** The classical indication for blood transfusion is the correction of oxygen delivery failure, and the elimination of tissue ischaemia. Such indications in the surgical and anesthesiological practice are the acute haemorrhagic states (trauma, acute gastrointestinal bleeding, intraoperative hemorrhage), as well as diseases associated with chronic blood loss (occult bleeding caused by malignancies, and ulcerating processes etc.). The traditional surgical and anesthesiological viewpoint has adopted a remarkably liberal approach to the indication of blood transfusion, and a whole range of its subtle, medium-long term adverse effects has been taken into account only recently. The purpose of this review was to analyze the causes and pathophysiological consequences of perioperative anemia and blood loss, as well as to reconsider the proper indications of blood transfusion in the view of immunological sequela. The most recent data on the transfusion related immuno-depression and immunomodulation are summarized. The authors wish to provide clues for the definition of „transfusion trigger”, in addition, methods available for the clinical practice to reduce blood demand and to restore oxygen transport capacity during surgical and anesthesiological interventions are revisited. Based on the review of the literature and the personal experience of the authors the practical recommendations concerning the administration of blood and blood products should be summarized as follows: 1. Blood transfusion is rarely indicated if the hemoglobin level is above 10 g/dl, and in fact always necessary if it is less than 6 g/dl, especially, if the anemia developed acutely. 2. The „transfusion trigger” is subject to continued debate, and whether a particular patient with intermediary (6–10 g/dl) Hb levels should be transfused or not must be assessed in the perspective of the potential complications initiated by the inadequate oxygenation. 3. If major co-morbidity (e.g. emphysema, ischaemic heart disease) is present, 10 g/dl Hb, in case of respirator dependency 12 g/dl Hb levels justify the administration of transfusion. If feasible, the beneficial effects of allogeneous blood sparing methodologies should be utilized. **Conclusions:** Although the National Blood Supply Service is excellently organized in Hungary, the current clinical practice is not satisfactory. The use of up-to-date methods at the average surgical departments is suboptimal, and due



megújulása, továbbá a költséges technikai-metodológiai eljárások finanszírozásának biztosítása.

**Kulcsszavak:** perioperatív anaemia okai, transzfúziós trigger, a transzfúzió immunológiai hatásai, transzfúziós szövődmények, módszerek az intraoperatív vérigény csökkentésére, autotranszfúzió, kontrollált haemodilúció

to the lack of knowledge concerning the recent advances in immunology the clinicians are far too liberal in the indication of blood transfusion. The objective is to establish a modern surgical and anaesthesiological transfusion practice based on the solid understanding of immunological facts, and to modernize the continued education, as well as to improve the financing of costly blood saving methodologies.

**Key words:** perioperative anemia-etiology, transfusion trigger, blood transfusion-immunology-adverse effects, blood saving-methods, autologous transfusion, controlled hemodilution

A transzfúzió klasszikus indikációja az oxigénszállítás zavarának rendezése, illetve az ischaemia megszüntetése. A sebészeti és aneszteziológiai gyakorlatban ezen indikációk az akut vérzéssel járó állapotok (traumás eltérések, akut gastrointestinalis vérzés, műtéti vérvesztés), illetve a krónikus vérvesztéshez vezető betegségek (tumorok, fekélyes betegségek okozta okkult vérzések stb.) esetén egyaránt előfordulnak.

A klasszikus sebészeti és aneszteziológiai szemlélet a transzfúzió indikációját igen liberálisan kezelte és csak az utóbbi években kezdett foglalkozni a vérátömlesztés esetleges hátrányaival, szövődményeivel. Áttekintésünkben ezért az alábbi kérdésekre kívánunk választ adni: 1. Milyen okai vannak a perioperatív anaemiának és így a transzfúzió alkalmazásának? 2. Az anaemia patofiziológiai hatásai 3. Mit tekintünk transzfúziós határértéknek? 4. Van-e hátránya a transzfúciónak? 5. Milyen szövődményekkel kell számolni? 6. Milyen lehetőségeink vannak a vérigény csökkentésére sebészeti beavatkozások során?

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

**Rövidítések:** ACD = krónikus betegségekhez társuló anaemia (anemia of chronic disease); AMI = akut myocardialis infarktus; ANH = akut normovolaemiás haemodilúció; ARDS = heveny légzési distressz-szindróma; CaO<sub>2</sub> = artériás vér oxigéntartalma; CvO<sub>2</sub> = kevert vénás vér oxigéntartalma; DO<sub>2</sub> = oxigénkínálat; DPG = difoszfoglicerát; E = egység; EPO = eritropoetin; FDA = Food and Drug Administration; FFP = friss fagyasztott plazma; FiO<sub>2</sub> = belélegzett oxigénkoncentráció; Hb krit = kritikus hemoglobintérték; Hb = hemoglobin; HBsAg = hepatitis B-vírus antigén; HIV = humán immundeficiencia vírus; HLA = humán leukocitaantigén; Htk = hematokrit; HTLV = humán T lymphotrop vírus; HTR = hemolitikus transzfúziós reakció; ICS = intraoperatív vörsvérsejtgyűjtés (intraoperative cell salvage); IL = interleukin; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő; O<sub>2</sub>ER = oxigénextrakciós arány; PAD = preoperatív autológ donáció; pCO<sub>2</sub> = széndioxid tenzió; PCS = posztoperatív vörsvérsejtgyűjtés; pO<sub>2</sub> = oxigéntenzió; pvO<sub>2</sub> = kevert vénás vér oxigén parciális nyomás; Q = perctérfogat/véráramlás; RES = reticuloendothelialis rendszer; SaO<sub>2</sub> = oxigénszaturáció; SIRS = szisztémás gyulladós válaszreakció; SvO<sub>2</sub> = kevert vénás vér oxigénszaturáció; TNF = tumornekrózis faktor; TRALI = transzfúzióasszociált tüdőszérülés; tskg = testsúlykilogramm; VO<sub>2</sub> = oxigénfelhasználás; vvt = vörsvérsejt

## Az anaemia fogalma és okai

A WHO definíciója értelmében 14 évesnél idősebb, tengerszintmagasságon élő személyek esetén anaemiáról beszélünk nőknél a 12 g/dl alatti, férfiaknál 13 g/dl alatti hemoglobin (Hb-) értéknél. A határérték fogalmával azonban a későbbiekben még részletesen foglalkozunk. Kiegészítő, az életkorhoz igazított skála egyelőre még nem készült. *Funkcionálisan* az anaemia olyan vörsvértest- (vas-) hiányt jelent, amely mellett a megfelelő szöveti oxigenizáció csak kompenzációs mechanizmusok fellépésével biztosítható.

*Akut anaemiát* általában különböző eredetű vérzések okoznak, ilyenkor a fő veszélyt a haemorrhagiás shock életveszélyes következményei jelentik, mindenek előtt a fontosabb szervrendszerek csökkent vérellátása miatt. A kezelést végző team feladata kezdetben így az életmentő sürgős beavatkozásokra szorítkozik. Legsürgetőbb a vitális funkciók stabilizálása a vérzés megszüntetésével, a normovolaemia helyreállítása volumenpótlással, szükség esetén allogén vagy autológ transzfúzióval.

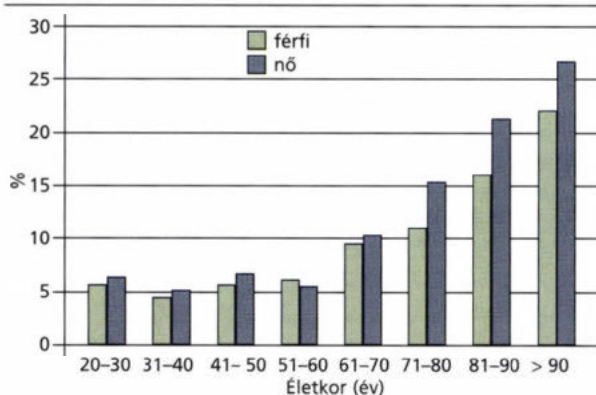
*A krónikus anaemiák* lappangva alakulnak ki, és a diagnózis felállításakor általában már régóta fennállnak. A haemopoeticus rendszer betegségeitől és a haemolyticus anaemiáktól eltekintve, a perioperatív anaemiák súlyos metabolikus, gyulladós vagy tumoros betegségek következményeiként lépnek fel, és így az idült betegségekben fellépő anaemia (anemia of chronic disease: ACD) fogalomkörébe tartoznak. A perioperatív anaemiákat azonban nemcsak az alapbetegség, hanem a sebészi vérvesztés is befolyásolja.

Különösen idős embereknél az anaemia gyakori lelet, és szinte mindig valamilyen háttérben megbúvó betegségre utal. Sok beteg esetében az anaemia jellemző tüneteit (gyengeség, fáradékonyság, dyspnoe, alvászavarok, fejfájás, anginás panaszok) nem tekintik alarmírozó jeleknek, mivel csak lassan alakulnak ki. Így az anaemiás betegek 3/4-énél a diagnózis csak a kórházban derül ki, a beutalás oka más, és a betegek maguk sem tudnak vérszegénységükről.



## Az anaemia incidenciája az átlagos populációban és így a műtetre kerülő betegeknél

A nyugati populációban az anaemia incidenciáját évente 10–18 eset/1000 főre teszik. A normális populációban a férfiak hematokrit- (Htk-) értéke minden korcsoportban magasabb, mint a nőké. Az életkor előrehaladtával azonban ez a különbség egyre csökken, míg végül majdnem eltűnik. Mindkét nemnél a 70. életév után a Htk lényeges csökkenése következik be. Így az életkorral párhuzamosan nő az anaemiás betegek aránya is, a 85 évesnél idősebb nők 13–17%-át, a férfiak 14–28%-át érintve (26). Ez a normális populációban tapasztalt gyakoriság, elektív általános sebészeti beavatkozás előtt álló betegeknél is mérhető (1. ábra). Ortopédiai betegeknél ez az arány még magasabb: 18% az anaemiás beteg, de a betegek mintegy 46%-a 34–40%-os Htk-értéket mutat. Ezek a csökkent értékek nemcsak a perioperatív vértranszfúzió esélyét növelik (annak szövődményeivel), hanem csökkentik az autológ transzfúzió lehetőségét is.



1. ábra: A preoperatív szakban anaemiás betegek megoszlása életkor szerint (65 788 beteg 20 év alatt) Kulier (30) közleménye alapján

A leírt előfordulási gyakoriság természetesen csak jó egészségügyi ellátórendszer és jól kooperáló lakosság esetében igaz, így a világ más részeivel – elsősorban a fejlődő országokkal – való összehasonlítása csak kevésbé lehetséges. A magas nyugati életszínvonal egyfelől csökkenti az anaemia előfordulását, másfelől viszont – éppen az ezekben az országokban gyakori sebészeti beavatkozások miatt – növelheti is azt.

## A perioperatív anaemia patogenezeise

### A perioperatív vérképzés zavara

A sebészeti vérzéseken kívül iatrogén vérvesztést okoz még a gyakori diagnosztikus vérvétel is (1. táblázat), azonban a vérképzés maga is károsodhat a sebészeti beavatkozás

1. táblázat: Perioperatív releváns anaemiaformák

Anaemiaforma	Betegség, állapot
Vérvesztés	Trauma, gastrointestinalis vérzés, haematuria, műtéti beavatkozás
Iatrogén	Gyakori diagnosztikus vérvételek, posztoperatív (nem vérzés miatt) autológ vérgyűjtés
Vashiány ACD	Malignus betegség, krónikus gyulladáshoz vezető folyamatok, kemoterápia, krónikus fertőzések, akut gyulladás, fertőzés, szepszis, HIV, csontvelő-transzplantáció stb.
Krónikus veseelégtelenség Májbetegségek, endocrinopathiák Fiziológiás Haemolyticus Haematopoeticus	Terhesség, menstruáció, növekedés Sarlósejtes anaemia, thalassaemiák Myeloproliferatív folyamatok, Hb-szintézis zavarai, anaemia perniciosa
ACD = krónikus betegséghez társuló anaemia (anaemia of chronic disease)	

következtében. A műtéti trauma gyulladáshoz vezető reakcióhoz vezet, akut fázis fehérvérjék (IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ ) kiáramlásával. Ez elégtelen posztoperatív eritropoetin- és retikuloctyaprodukciót eredményez, valamint kielégítő vasraktárak mellett a vasanyagcsere súlyos zavara lép fel, emiatt a vaspótlás ilyen esetekben önmagában hatástalan. Ez a hatás a beavatkozás nagyságával korrelál, és műtét után 4–6 hétig tarthat. Akár kis beavatkozásoknál is számíthatunk posztoperatív hemoglobincsökkenésre.

A gyulladáshoz vezető mediátorok, mint erythropoesist zavaró faktorok szerepe intenzív osztályon kezelt betegeknél is egyértelmű, ahol – különösen szepszis esetén – az endogén eritropoetinprodukciónak, és így az adekvát vérképzés drasztikusan beszűkülhet (37).

Az ismételt diagnosztikus vérvételek, okkult gastrointestinalis vérzések, a vese-pótló kezelés mellékhatásai következtében az intenzív osztály betegeinek akár 77%-a anaemiásnak mondható, és így magas a transzfúzióigénye.

### Vashiány

A vasanyagcsere kulcsszerepe van a vérképzésben. Krónikus zavara sok betegség patogenezeisének közös útja. Egy átlagos felnőtt szervezetében 4 g vas van, melynek kb. 60%-a a keringő hemoglobinhoz kötött. Akár a csökkent felvétel (diéta, malabszorpció), akár a fokozott felhasználás (vérzések, terhesség) vezet krónikus vasdeficithez, az eredmény microcytaer, hypochrom anaemia lesz, az endogén EPO-képződés beszűkülése nélkül. A krónikus vashiány következő jeleként a szérumszintézis csökken, főként a szérumszintézis. A ferritin a legfontosabb vastároló fehérje, mely főleg a májban, lépben, csontvelőben, a monocytákban és macrophagokban lelhető fel. Szérumszintjének 12 g/ml alá való csökkenése gyakorlatilag üres vasraktárakat jelez.

A vashiányos anaemia perioperatív diagnózisa mindazonáltal nem könnyű, a vizsgálatok nem rutinjellegűek, valamint a megfelelő paraméterek – akut fázis fehérvérjéről lévén szó – számos egyéb betegségben változhatnak.

### Krónikus betegségekben fellépő anaemia

A krónikus gyulladáshoz, fertőző és daganatos betegségekben fellépő anaemia (ACD = Anemia of Chronic Disease) általában enyhe vagy közepesen súlyos, normochrom-



normocytaer, és lassan fejlődik ki. Az anaemia kialakulása egyértelműen rontja az alapbetegség prognózisát. A sokféle etiológia ellenére minden ACD-re egyaránt jellemző a csökkent szérumvaszint, normális vagy emelkedett vasraktárakkal, ám nem eléggé magas reticulocytaszámmal. A csökkent oxigénszállító kapacitás miatt megnő az endogén EPO-termelés, ez azonban az anaemia korrekációjához nem elégséges.

A patomechanizmusban a RES-ből történő csökkent vassfelszabadulás, a rövidebb vörösvérsejt-élettartam és a csontvelő erythropoeticus ingerekre adott csökkent válasz-készsége játszhat szerepet. További szerepe van a fokozott citokin- ( $\beta$ -,  $\gamma$ -interferon, IL-1, TNF- $\alpha$ ) kiáramlásának, mint a szisztémás gyulladási reakció (SIRS), vagy a daganatos betegségek kísérőjelenségének. Ezek a mediátorok mind a vasanyagcsere, mind az erythropoiesis különböző lépéseibe beavatkozhatnak, csökkentve így az endogén EPO hatékonyságát.

A carcinomákhoz vagy HIV-fertőzéshez társuló anaemia patomechanizmusa nem teljesen tisztázott minden részletében. Sok súlyosbító faktorról kell számolni: krónikus vérzések, hiányos táplálkozás, a csontvelő malignus elváltozás általi beszűrődése, myelofibrosis, illetve necrosis, másodlagos infekciók, sugárterápia, magas dóziszú kemoterápia, egyéb, hosszan tartó gyógyszeres kezelés (mint NSAID-ok, platinavegyületek, zidovudin stb.).

## Renalis anaemia

Mint ahogy az EPO körülbelül 85%-ban a vese peritubularis cortexében és a külső medullaris sejtekben termelődik (10–15%-ban pedig a májban), a krónikus veseelégtelenség csökkent EPO-termeléssel és következményes abszolút EPO-hiánnyal jár. Ehhez járul még a súlyosbodó vasanyagcsere-zavar, akár a fokozott vasvesztés (dialízis, ismételt vérvételek, vérzések), akár a csökkent vasraktárak, vagy a gyakran nem megfelelő diéta következtében. A vaspótlás ilyenkor gyakran szükséges, azonban – főleg dializált betegeknél – könnyen túltöltéshez vezethet. A csökkent vérképzés hátterében rövidebb vörösvérsejt-élettartam, csontvelőfibrosis, haemolyticus epizódok, valamint alumíniumintoxikáció is állhat. Ezen normocytaer-normochrom anaemiák súlyossága általában arányos az azotaemiával, és gyakran ölt súlyos méreteket. A renalis anaemia lappangó kifejlődése miatt a betegek alacsony hemoglobintarték mellett is hemodinamikailag kielégítően kompenzálódnak. A csökkent oxigénszállító kapacitás hosszú távú kompenzációja pedig a szív terhelését növeli meg. A krónikus veseelégtelenséggel járó kórképek esetén (diabetes, hypertonia), melyeket gyakran kísérnek a cardiovascularis rendszer zavarai, az ischaemiás szívbetegségek jelentős szerepet játszanak a mortalitásban. A zavart oxigénfelhasználás és az előtérbe kerülő anaerob anyagcsere-utak miatt a betegek életminősége, teljesítőképessége, kognitív és szexuális funkciói is romlanak.

## A perioperatív anaemia patofiziológiai következményei

Az anaemia összesített kockázata több faktorból tevődik össze: 1. az alapbetegség következményei, 2. a vitális szervek funkciózavara a hiányos oxigénellátás miatt, 3. az anaemia kezelésének veszélyei.

Alapvető tény, hogy a vörösvértestvesztés az akut volumenvesztésnél jobban tolerálható. Cardiovascu-

laris betegség nélkül normovolaemiás viszonyok közt az extrém alacsony hematokrit is jól tolerálható az elégtelen oxigénellátás, vagy nem megfelelő hemodinamikai kompenzáció tünete nélkül (47). Az anaemiára adott kórélettani válaszreakció mind laboratóriumi, mind klinikai körülmények között jól dokumentált (17, 44). Normovolaemia mellett a vörösvérsejtszám esése miatt kialakuló haemodilutio és vérviszkozitás-csökkenés a perifériás ellenállás csökkenéséhez vezet, a vénás visszaáramlás és a vörösvérsejtek kapillárisokban töltött tranzitidejének következményes növekedésével. A megfelelő szöveti oxigenizáció biztosítására kompenzatorikusan emelkedik a perctérfogot, altatott betegekben a verőtérfogot és a contractilitas, éber betegekben a frekvencia növekedése révén.

Anaemiára a vörösvérsejtek az intracelluláris 2,3-DPG-szint emelkedésével reagálnak, ami miatt a hemoglobin oxigénaffinitása csökken. Ez megkönnyíti a szövetekben való oxigénleadást, egyúttal jobbra tolja az oxigéndisszociációs görbét. Részben ezzel a mechanizmussal magyarázható a lassan kifejlődő anaemiák jobb tolerálhatósága is. Az egyetlen limitáló tényező a vitális szervek oxigénellátottsága, mely azonban a hemoglobinton kívül számos más faktortól is függ (arteriális oxigéntartalom, szaturáció, regionális vérátáramlás, mikrocirkuláció, vörösvérsejt-tranzitidő stb.). Jelenleg azonban a kritikus szervek oxigénellátottságának klinikai monitorozása még igen kezdetleges (44). Más szervektől eltérően a myocardium az artériás oxigén 90%-át már nyugalomban felhasználja, így a megnövekedett oxigénigénynek csak a coronariaáramlás növelésével, egészen a maximális coronariadilatatio eléréséig tud megfelelni (47). Hemodinamikailag szignifikáns coronariastenosis mellett az oxigénellátás kis zavara (akár a csökkent kínálat, vagy megnőtt oxigénigény okozza), vagy a hemoglobin csökkenése myocardialis ischaemiához vezet, súlyos funkciózavarokkal, sejtpusztulással. Ez a folyamat tovább rontja a megfelelő oxigenizációt biztosítani igyekvő cardialis kompenzációt. E megfontolások adják a fiziológiai alapját annak a feltételezésnek, hogy a cardiovascularisan már károsodott betegek anaemiaturése jelentősen rosszabb, így esélyük a myocardialis ischaemiára, tachyarrhythmiákra, hirtelen szívhalálra jóval nagyobb, mint ép szívű társaiknak.

## Az anaemia hatása a mortalitásra

Több hosszú távú epidemiológiai vizsgálat bizonyítja az anaemia mortalitásemelő hatását (26). A normális populációban 42%-os hematokrit alatt minden korcsoportban emelkedett a halálozási ráta, férfiaknál további veszélyeztető tényező a cardiovascularis rizikó növekedése is. Az anaemiarizikó az életkorral párhuzamosan egyre nő. Egy, a Mayo Klinikán nyolc-éves betegkövetéssel végzett tanulmány szerint az anaemia mintegy 80%-kal emeli a mortalitást a standard értékekhez képest. A rosszabb túlélési ráta



elsősorban a diagnózis felállítása utáni első évet érinti, és a vérzés miatt anaemiás betegek prognózisa valamivel jobb, mint más etiológia esetén. A 85 évesnél idősebb populációban a férfiak kockázata meghaladja a nőkéét. Az epidemiológiai összefüggés az alacsony hematokrit és az emelkedett mortalitás között nem vezethető vissza egyedül egyes alapbetegségek gyakoribb előfordulására (26). Bár egyes vizsgálatok az anaemiát mint független rizikófaktort írták le, a mai napig tisztázatlan, hogy az anaemia és a háttérben álló betegség milyen kölcsönhatásban felelős a mortalitás emelkedéséért.

## Anaemiás betegek perioperatív kockázata

Mivel a felmérésekhez szükséges betegszám igen nagy lenne, a nagy, prospektív, kontrollált vizsgálatok egyelőre hiányoznak az anaemia perioperatív kockázatát illetően. Ezért retrospektív vizsgálatok eredményeihez kell visszanyúlnunk, melyek különböző betegpopulációkat, különböző módszerekkel vizsgáltak (6, 12, 24, 28, 35). Minden tanulmány egyetért azonban abban, hogy a perioperatív (különbözően definiált) alacsony hemoglobinszintek a mortalitás emelkedésével járnak. A tanulmányok utólagos kontrolljának hiánya miatt azonban ezek az eredmények mindig bizonyos kritikával szemlélendők. Jobban értékelhetők azonban az olyan betegeken végzett vizsgálatok, akik – általában vallási okokból – elutasítják idegen vér transzfúzióját, így a perioperatív anaemia természetes lefolyása náluk jobban követhető.

## Preoperatív anaemia hatása a posztoperatív lefolyásra

A preoperatív vérkép és a posztoperatív túlélés kapcsolatát számos tanulmány vizsgálta. Egy 8787, átlagosan 80 év körüli ortopédiai beteget érintő retrospektív kohorszvizsgálat – a magas életkor és a cardiovascularis vagy cerebrovascularis elégtelenség mellett – egyértelműen független rizikófaktorként definiálta a preoperatív Htk-értéket (5). Egy másik, nem szívsebészeti műtéten átesett, mintegy 2000, a transzfúziót visszautasító beteget érintő vizsgálat szerint a 10 g/dl alatti preoperatív hemoglobinszint szignifikáns morbiditás- és mortalitásnövekedéssel járt (6). Ez a kockázat annál nagyobb, minél alacsonyabb a műtéti hematokrit, illetve minél nagyobb a műtéti vérvesztés. Ezt a rizikót valamely cardiovascularis kísérőbetegség a sokszorosára növeli. Beszűkült coronariarezervű betegek esetében a megfelelő mennyiségű oxigénszállító molekula kiemelt jelentőségét két nagy, szívsebészeten végzett vizsgálat igazolta, ahol a csökkent preoperatív hematokritértékek mind a morbiditást, mind a morta-

litást növelték (12, 28). A preoperatív anaemia így az egyik legfontosabb rizikófaktorrá vált, különösen idősebb korban és alacsony testsúly mellett. Másrészt, egészséges szívűek esetében – az alacsony kiindulási Htk mindaddig nem növeli az érdemi kockázatot, amíg a műtéti vérvesztés miatti hemoglobinszint 2 g/dl alatt marad (6). Kis, korlátozott vérvesztéssel járó beavatkozásoknál így a műtéti hematokrit jelentősége igen csekély.

## Az intra- és posztoperatív anaemia hatása a kórlefolásra

A mérsékelt Htk-csökkenés a posztoperatív időszakban kedvezőtlenül befolyásolja a kimenetelt. Fokozott kockázatú betegeken (perifériás érműtétek, prostataresektiók) a Htk 28% alá süllyedésével a cardialis komplikációk (tachycardia, gyakoribb ST-eltávolítások) aránya megnőtt (24). Szívmozgással végzett műtéteknél is a 2. posztoperatív napnál tovább tartó Htk-csökkenés a túlélést egyértelműen rontja (35). Egy szívsebészeti betegeken végzett nagy prospektív, multicentrikus vizsgálat szerint mind a 24% alatti, mind a 34%-ot meghaladó posztoperatív hematokritérték esetén gyakoribb a myocardialis infarctus, illetve a bal szívfél elégtelenség előfordulása (42).

## Az anémia hatása az intenzív osztályon kezelt betegek kórlefolására

A kritikus állapotú betegeknél az anaemia döntő mortalitást növelő tényező (21). Egy 4470 beteget érintő, egyéb paramétereikre (kor, APACHE-II, alapbetegség súlyossága) korrigált vizsgálat tanulsága szerint az elhunyt betegeknél a Htk-érték alacsonyabb volt és több transzfúziót igényeltek, mint a túlélők. Intenzív osztályon kezelt betegek mortalitása egyértelműen megnő a hemoglobinszint 10 g/dl alá csökkenésekor, ez hatványozottan vonatkozik a cardiovascularis betegségekben szenvedőkre. Bár az idézett vizsgálat retrospektív, s így nem kellően kontrollált, mégis jól kiemeli az anaemia jelentőségét a súlyos állapotú betegeknél.

## A perioperatív transzfúzió elméleti kérdései

Az elmúlt 15 évben a sebészeti ellátásban alkalmazott allogén vértranszfúzióval kapcsolatos felfogás megváltozott. Megítélése a szükséges beavatkozástól, a néha életmentő eljárásról át, a kerülendő beavatkozás felé tolódott. Az 1980-as évek elejének



felismerése, hogy a vértranszfúzió a HIV-infekció rizikóját hordozza magában, a sebészeti betegek transzfúziós indikációinak újraértelmezésére készítette. Azóta kiterjedt irodalom foglalkozik az allogén vértranszfúzió veszélyeivel és indikációival.

## A transzfúzió határértéke (transzfúziós trigger)

A „transzfúziós trigger” fogalma arra szolgál, hogy leírja azon körülményeket, melyeknél a transzfúzió végzése ésszerű, és amelyeknél ennek további megerősítése szükségtelen. Az 1980-as éveket megelőzően a sebészeti beteg akkor tartották optimálisan ellátottnak, ha a Hb-szintjét és a Htk-ját 10 g/dl, ill. 30% felett tudták tartani. A 10/30-as szabályról elsőként Adams és Lundy publikált a Mayo Klinikáról, ajánlásaik klinikai tapasztalatokon alapultak. Később *in vitro* és állatkísérletekkel is alátámasztották azt a koncepciót, hogy az oxigénszállító kapacitás (Oxygen Delivery, DO<sub>2</sub>) 30%-os Htk-nál a legmagasabb. Az oxigéntranszport és a túlélés állapotban a 30–40% közötti Htk-értékeknek volt a legmagasabb (50).

Azon ellentmondásos megfigyelések ellenére, hogy állatok sokkal alacsonyabb Htk-értékekkel is túléltek, ha az intravasculáris volumenük rendezett volt és hogy a Jehova tanúi köréből származó betegek gyakran túléltek a sebészeti beavatkozásokat alacsonyabb pre- és posztoperatív Hb-értékek mellett is, a 10/30-as szabály a későbbi 1980-as évekig a kezelés standardja maradt. Ekkor a HIV-átvitel miatti nyugtalanság késztetett a transzfúziók indikációinak felülvizsgálatára, mely azt a végső konklúziót hozta, hogy egy abszolút paraméter, mint a Htk vagy a Hb-szint, nem elegendő minden betegnél a transzfúzió indikációjának felállítására.

Mint említettük, a klasszikus közlemények a 10 g/dl Hb- és a 27–33%-os Htk-értéket tekintik optimálisnak a posztoperatív szakban, ez alatti értékek esetén vérátömlesztést javasolnak. Dietrich és mtsai (10) kritikus állapotban lévő, volumenresuscitált, nem sebészeti betegekben az oxigénhordozó kapacitás transzfúzióval történő emelésével (Hb 8,3 → 10,5 g/dl) nem tapasztalták a shockállapot javulását. Carson és mtsai (7) 125 sebészeti betegnél – akik vallásos okok miatt visszautasították a transzfúziót – 8 g/dl Hb-szint mellett 500 ml perioperatív vérvesztés esetén nem tapasztalták a mortalitás romlását. Az American Association of Blood Banks 1989. évi ajánlása szerint 8 g/dl Hb tekinthető határértéknek, sőt a National Institutes of Health Consensus Conference ezt 7 g/dl-re csökkentette (34). Újabbon egyéb vonatkozásban egészséges személyeknél még ennél alacsonyabb értéket is felvetnek, többek között a vietnami háborús tapasztalatokra hivatkoznak a szemlélet megváltozásában.

Mint látható, a klasszikus indikációval szemben a határérték meghatározása liberálisabbá vált, azonban hangsúlyozni szeretnénk, hogy mindig individuálisan, a beteg általános állapotának és egyéb paramétereinek figyelembevételével (vényomás, pulzusszám, oxigénszaturáció, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> stb.) kell döntenie. Ezeket a kérdéseket a továbbiakban részletesen elemezzük. Ezt az álláspontot erősíti meg a Safe and Good Use of Blood in Surgery (SANGUIS) tanulmány is, amely 43 európai egyetemi klinika, illetve kórház 158 sebészeti osztályán 7195 beteg adatait tanulmányozva megállapította, hogy tumor miatt végzett hemicolectomia során az osztályok igen eltérő gyakorisággal (14–72%) alkalmaztak transzfúziót (41). A sejtek oxigénhasznosításának, a valós oxigénhordozó kapacitásnak a megismerése szükséges a transzfúziós határérték („trigger”) megalapozott meghatározásához, és figyelembe kell venni a transzfúzió kedvezőtlen hatásai okozta kockázatot is. Gre-

enburg közelmúltban megjelent közleményében ezt kitűnően foglalja össze (16). Mivel egy egyszerű és egyedüli laboratóriumi érték, mint a Htk és Hb a továbbiakban nem megfelelő a transzfúzió indikálására, foglalkoznunk kell azal, hogy milyen alternatívák találhatóak azon körülmények és paraméterek identifikálására, melyeknél a transzfúzió végzése ésszerű. Újabbon az anaemia klinikai tüneteit és jeleit, valamint az oxigénszállító kapacitás élettanilag definiált mértékét javasolták, mint racionális transzfúziós triggereket.

## A panaszok és tünetek megítélése, mint transzfúziós trigger

A súlyos anaemia klasszikus panaszai és tünetei (terhelési dyspnoe, mellkasi fájdalom, letargia, hypotensio, sápadtság, tachycardia, zavart tudatállapot) gyakran fellépnek, ha a Hb-szint veszélyesen alacsony. Carmel és Shulmann által végzett vizsgálatban terhelési dyspnoe nem jelentkezett, amíg a Hb-koncentráció 7 g/dl alá nem esett (4). Egy másik tanulmányban 6 g/dl alatti szinteknél csak a betegek 54%-ánál észleltek tachycardiát, 32%-ánál hypotenziót, 35% volt zavart és 27%-ban észleltek dyspnoét (32). Gyermekekben még ennél is súlyosabb anaemia okozott csak tüneteket. Ezért az anaemia tüneteire hagyatkozó transzfúziós döntéshozatal valószínűleg szignifikáns alul-transzfundálást eredményez, és különösen az alátott sebészeti páciensen a tünetek nyilvánvalóan nem nyújtanak segítséget.

## Élettani paraméterek megítélése, mint transzfúziós trigger

A szöveti oxigenizáció mérését megbízhatóbb előrejelzőnek gondolják a transzfúziós igény megítélése szempontjából. Izolált szöveteken *in vitro* és normovolemiás, anaemiás állapotokon végzett vizsgálatok szerint a legkisebb Hb-szint, amelyenél a szöveti oxigenizáció még elégséges marad, 3–5 g/dl között van. Kutyaiban és páviánokban ez alatti Hb-szintek cardialis decompensációval járnak (49). Egészséges embereken végzett újabb vizsgálat szerint akut normovolaemias haemodilutio 5 g/dl-es értékig a szöveti hypoxia jelei nélkül tolerálható (47). Az extrém anaemia időtartama valószínűleg még normális vértér fogat mellett is lényeges faktor. Sertésekben a Htk-ot 10%-on tartva, szignifikánsan nagyobb cardialis ischaemia és halálozás lépett fel, ha a megfigyelési idő meghaladta az 5 órát (11). Egyébként egészséges állapotban az élet fenntartásához szükséges legkisebb Hb-szintnek a 3–5 g/dl közötti Hb-koncentrációt fogadták el.

Számos kompenzációs mechanizmus működik közre az adekvát szöveti oxigenizáció fenntartásában, melyek a súlyos vérvesztésre és anaemiára adott válaszreakcióban aktiválódnak. Ezek a következőket foglalják magukban emelkedett perctér fogat, magasabb szívfrekvencia, nagyobb bal kamrai verőtér fogat, emelkedett oxigénextrakciós ráta, keringési redistribúció és jobbra tolt Hb-oxigén disszociációs görbe.

A szív nagyobb mértékben függ az oxigénellátástól, mint más szervek. Élettani körülmények között (amikor nincs anaemia) a myocardium a rendelkezésére álló oxigén kb. 50%-át kivonja, többet, mint bármely más szerv. A szív munkájának fokozódása a vér által a myocardiumhoz szállított DO<sub>2</sub> emelkedését kívánja. Anaemiában mind a myocardialis vérátáramlás, mind a kivont oxigén arányának (Oxygen Extraction Ratio, O<sub>2</sub>ER) fokozódása szükséges a szöveti oxigénigény kielégítésére. Egészséges szív a véráramlás és az O<sub>2</sub>ER fokozásával 3–4 g/dl Hb-szintig képes kompenzálni az anaemiát, ezután azonban myocardialis ischaemia lép fel (49). Szűkült véredényekkel rendelkező



szíven, mint pl. atherosclerosisban, a vérátáramlás fokozása nem lehetséges, és sokkal magasabb Hb-koncentrációnál is ischaemia lép fel, különösen subendocardialis. A tüdőbetegségek is komplikációt jelentenek, meggátolva a súlyos anaemia adekvát kompenzációját. Csökkent ventiláció és/vagy O<sub>2</sub>-diffúzió a tüdőben, az anaemiás vér csökkent oxigénzállító kapacitásával együtt a szövetek csökkent oxigénellátásához vezet. A szív- és tüdőbetegségek változó súlyossággal léphetnek fel különböző betegeken, ezért az adott fokú anaemiának egyedi hatása van minden betegre. Tudomásunk szerint jelenleg nem áll rendelkezésre a szöveti O<sub>2</sub>-ellátás mérésére alkalmas olyan lehetőség, mely útmutatást nyújtana a transfúziós terápiához. A klinikus gyakran magára hagyatott a problémával, miszerint a beteg ismerten veszélyeztetett, de ismeretlen, hogy milyen fokban képes az anaemiát kompenzálni.

A szövetekben történő oxigénzállítást irányító faktorkapcsolatát a Fick-féle egyenlet írja le:

$$VO_2 = Q \times (CaO_2 - CvO_2),$$

ahol VO<sub>2</sub> jelenti az oxigénfelhasználást, Q a perctérfogatot és CaO<sub>2</sub> és CvO<sub>2</sub> az artériális és kevert vénás vér oxigéntartalmát. A VO<sub>2</sub> állandó marad széles Hb-tartományon belül is, mely a CaO<sub>2</sub>-t és CvO<sub>2</sub>-t befolyásolja. Az egyensúly a perctérfogat és az O<sub>2</sub>ER kompenzatórikus emelkedésének köszönhetően fennmarad, bár egy kritikus Htk (10%) alatt a VO<sub>2</sub> fenntartásának képessége gyorsan romlik (50).

A DO<sub>2</sub> a perctérfogat és a CaO<sub>2</sub> függvénye, a szövetekhez szállított oxigéntartalmat jelzi. A transfúziós terápia célja, hogy a DO<sub>2</sub>-t jóval ezen kritikus érték felett tartsa, hogy egy rezervkapacitás maradjon, melyre a betegnek vérvetés, vagy emelkedett VO<sub>2</sub> miatt szüksége lehet.

Mint a későbbiekben részletesen is tárgyaljuk, a normovolaemiás anaemia toleranciája a legfontosabb idegvermegtakarító eljárás. A normovolaemia szigorú megtartása mellett, kontrollált alacsony Hb esetén az idegen vér adásától eltekinthetünk. A kérdés az, hogy meddig tartható fenn a normovolaemiás anaemia a beteg számára, ami szorosan összefügg a kritikus O<sub>2</sub>-kínálattal (DO<sub>2</sub> krit). Ez utóbbi alatt az az oxigénkínálat értendő, amely érték alatt a szervezet vagy az egyes szervek oxigénfelvétele már nem tartható megfelelő szinten (43). A szöveti hypoxia elkerülése érdekében a perctérfogat faktorai, az artériális parciális nyomás, az artériális O<sub>2</sub>-szaturáció és a Hb-értéke mérendő, úgy, hogy a kritikus szint alatti értékeket elkerüljük. A DO<sub>2</sub> számítása a következő képlettel történik:

$$DO_2 \text{ krit} = Q \times (Hb \text{ krit} \times 1,34 \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2),$$

ahol Q = véráramlás, Hbkrit = kritikus Hb-érték, SaO<sub>2</sub> = oxigén-szaturáció, PaO<sub>2</sub> = parciális oxigénnyomás.

Ebből világosan látszik, hogy a kritikus Hb-érték nem egy konstans érték, hanem az oxigénkínálatot befolyásoló tényezőktől függ. Így a perctérfogat értéke a kísérőbetegségek miatt változhat (pl. szívelégtelenség vagy coronariabetegegek kapcsán), más akut változások is hathatnak (pl. akut anaemia, szepszis, anesztetikum adása). Az artériális oxigén-szaturáció és parciális nyomás függ az inspiratórikus oxigénkoncentrációtól (FiO<sub>2</sub>) és a pulmonális gázcserétől. A kritikus Hb-érték biztos és egzakt meghatározása klinikai feltételek mellett nem lehetséges. A különböző klinikai tanulmányok tájékoztató pontokat adnak meghatározott betegcsoportok esetében. Néhány már elemzett adatot összefoglalva kiemelendő, hogy fiatal, egészséges felnőtt betegek jelentős Hb-értékeségtől (5 g/dl-ig) tolerálnak anélkül, hogy jele lenne az elégtelen szöveti oxigenizációnak (47). Szubjektív tünetek, mint az elesettség, fáradtság, kognitív teljesítmény csökkenés állapítható meg, ha a Hb-érték ebben a betegcsoportban 6–7 g/dl alá esik (48). Egészséges, idősebb gyerekeknél a kritikus Hb-érték ugyancsak

5 g/dl alatt van. Egy Jehova tanúi körében végzett, 4722 beteget involváló tanulmányban 23 olyan halálesetet említettek meg, mely anaemiára volt visszavezethető. Ezek közül 21 esetben a Hb-érték 5 g/dl alatt volt (46).

Idősebb betegek manifeszt szívbetegség nélkül kompenzálni tudnak enyhe, illetve közepes fokú anaemiát. Posztoperatív transfúzió nem javította a mortalitást idősebb – jelentős cardiovascularis betegség nélküli – betegeknek (80 ± 9 év), ha a Hb 8 g/dl felett volt (43). *Bár tolerálható alsó Hb-határ nincs minden kétséget kizáróan meghatározva, mert ez mindig individuálisan történik, a legtöbb betegnél az oxigénellátás kielégítő, ha a Hb 7,0 g/dl felett marad.*

## Lehetséges élettani transfúziós triggererek

### Kevert vénás vér O<sub>2</sub> parciális nyomás – PvO<sub>2</sub>

PvO<sub>2</sub>-nek a szöveti oxigenizációt kellene tükröznie, ennek ellenére a PvO<sub>2</sub> alulbecsülheti a szöveti hypoxia szintjét (50). A PvO<sub>2</sub> változásának mértéke valószínűleg szignifikánsabb, mint egy állandó érték, ezért a PvO<sub>2</sub> értékének csökkenése baljóslatúbb jel a szöveti hypoxiára nézve, mint egy állandó alacsony érték. A PvO<sub>2</sub>-meghatározás invazív monitorozást igényel, és ezért egyes műtői körülmények között nem érhető el, bár a legtöbb cardiovascularis beavatkozásnál a mérés kivitelezhető.

### Kevert vénás vér O<sub>2</sub>-szaturáció – SvO<sub>2</sub>

Az SvO<sub>2</sub>-t egyesek a szöveti O<sub>2</sub>-szint hasznosabb jelzőjének tartják, mint az előző paramétert. Ha a PvO<sub>2</sub> 30 Hgmm alá esik, az SvO<sub>2</sub> hirtelen lezuhan a Hb-oxigén disszociációs görbe ezen szakasza meredek változásának megfelelően. Az SvO<sub>2</sub> gyorsan csökken, ha a Htk 20% alá esik (50). Egy újabb klinikai vizsgálatban az SvO<sub>2</sub> < 55%-ot használták transfúziós triggernek szív- és érsebészeti beavatkozásokon átesett betegeknek. Az allogén vérfelhasználás szignifikánsan kevesebb volt, mint ha a hagyományos Htk alapú transfúziós ajánlást követték volna.

### O<sub>2</sub>-fogyasztás – VO<sub>2</sub>

Traumás, illetve műtéten átesett betegeknek a VO<sub>2</sub> csökkenése rossz prognózist jelent. A DO<sub>2</sub> növelése a volumen és a Hb-koncentráció rendezésével emeli a VO<sub>2</sub>-t és javítja a mortalitást. Ezen körülmények között az intravasculáris volumen pótlása krisztalloid, vagy kolloid oldatokkal hatásosabb, mint a DO<sub>2</sub> gyors korrekciója vörösvérsejttel.

A VO<sub>2</sub> értéke félrevezető lehet. Szepszisben látható VO<sub>2</sub>-esés nem áll arányban a DO<sub>2</sub>-csökkenéssel, valószínűleg a csökkent szöveti perfúzió miatt. Ezért a szepszisben alkalmazott transfúzió nem javítja szükségképpen a VO<sub>2</sub>-t, de inotrop szerek hasznosak lehetnek az ilyen betegeknek. ARDS-ben a Fick-egyenletből számolt és a direkt kalimetriával mért VO<sub>2</sub> nem egyezik, feltehetőleg a kapillárisok szintjén létrejövő shuntkeringés miatt. Ezért bizonyos klinikai helyzetekben a VO<sub>2</sub> lehet, hogy nem nyújt megbízható információt a transfúziós igénytel kapcsolatban.

### O<sub>2</sub>-extrakciós ráta – O<sub>2</sub>ER

Az O<sub>2</sub>ER a következőképpen fejezhető ki:

$$O_2ER = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$$

Állatkísérletekben, ha az O<sub>2</sub>ER eléri az 50%-ot, laktátszint-emelkedés jön létre, és cardialis decompensatio fenyeget. Ez kb. 10%-os Htk-nál lép fel. Kuttyákban a coronariaáramlás sebészi ligatúrával való csökkentése azt eredményezi, hogy az O<sub>2</sub>ER már 20% feletti Htk-érték esetén is eléri az 50%-ot (50). Ebből következően veszélyeztetett betegekben az O<sub>2</sub>ER pontosabb útmutatást ad a transfúzióval kapcsolatban, mint a Hb-koncentráció.



A fent felsorolt fiziológiai mérőmódszerek megkísérik a transzfúziós döntést ésszerűbbé és a beteg szöveti oxigénigényére érzékenyebbé tenni. Ezen mérőmódszerek közül egy vagy több alkalmazásának az az előnye, hogy adott Hb-, vagy Htk-szint mellett nagyobb prediktív értéket reprezentálnak azon betegek kiválasztásában, akik nem képesek kellően kompenzálni a súlyos anaemiát vagy vérvesztést, és akiknél következképpen transzfúzió adása szükséges. Valamennyi módszer alkalmazásának hátránya, hogy a mérések kivitelezése invazív monitorozást igényel.

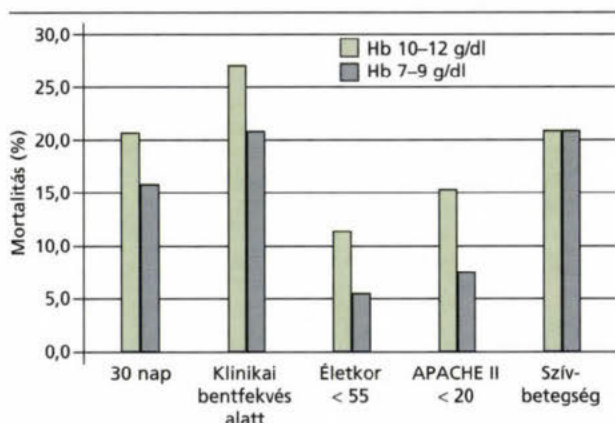
1990-ben *Robertie és Gravlee* megkíséreltek útmutatást adni a tervezett transzfúziókhöz invazív monitorozás alkalmazása nélkül, figyelembe véve azon körülményeket, melyek gátolják a szervezet anaemiára adott adekvát kompenzációs mechanizmusait. Jól kompenzált, nem szívbeteg pácienseknél 6 g/dl Hb-értéket, stabil coronariabetegséggel rendelkezőknél – ha a várható vérvesztés csekély (< 300 ml) – 8 g/dl-t javasoltak triggerértéknek. Idősebb betegeknél és azoknál, akik nem képesek a perctér fogatot növelni és posztoperatív komplikációk léptek fel, az ajánlott triggerérték 10 g/dl. Ez megegyezik mások ajánlásaival is. Ma már a legtöbb kórházban kötelező a transzfúziós gyakorlat időszakos ellenőrzése, és az auditációs kritériumok alkalmazása minden vérkészítmény használatakor. Számos szakmai csoport közölt transzfúziós útmutatókat, melyek modellként szolgálhatnak a kórházak számára saját belső transzfúziós auditációs kritériumaik kialakításához (40).

1988-ban egy konferencián megvitatták a sebészeti ellátásban alkalmazott transzfúziókkal kapcsolatos eredményeket. Miután két napig hallgatták a közölt adatokat és a szakértői véleményeket, a következő végkövetztetés született. 1. A rendelkezésre álló eredmények nem támasztják alá egyetlen kritériumot, mint pl. a Hb-koncentráció < 100 g/l (10 g/dl) használatát. Egyetlen mérési módszer nem tudja helyettesíteni a megfelelő klinikai megítélést, amely a perioperatív transzfúzióra vonatkozó döntéshozatal alapját képezi. 2. Nincs rá bizonyíték, hogy az enyhe és közepes fokú anaemia befolyásolná a perioperatív morbiditást. 3. Homológ vörösvérsejt perioperatív transzfúziója bizonyítottan magában hordozza az infekció és immunológiai változások veszélyét, ezért a transzfúziók számát a minimumra kell szorítani. 4. A homológ vértranszfúzió ígéretes választéka áll fejlesztés alatt. Ezen alternatívák bizonyos fókig csökkenteni fogják a homológ transzfúziók számát, kifejlesztésüket támogatni kell, bár belátható időn belül továbbra is a homológ vértranszfúzió marad a terápia fő pillére. Ezért különleges figyelmet kell szentelni a biztonságosság elősegítésére és a gondosan válogatott, önkéntes donoroktól származó transzfúziók hatékonyságára. 5. További kutatások szükségesek a vörösvérsejt-transzfúzió indikációinak legjobb meghatározására és a vérkonzerválás és -szállítás legbiztonságosabb módszereinek megtalálására.

#### Az intenzív osztályos betegek anaemiatoleranciája

Az intenzív osztályos betegek transzfúziós igényét a közelmúltban nagy prospektív, randomizált, több centrumban elvégzett tanulmány vizsgálta (19). A belgyógyászati, sebészeti, ill. neurológiai alapbetegséggel rendelkező intenzív osztályos betegeket (n = 838, életkor 58 ± 8 év), akiknek Hb-értéke a felvételt követően 72 órával 9 g/dl alá esett, valamint 80%-ban lélegeztetésre szorultak, két csoportba osztották. Az első csoport esetében az ún. „liberális” transzfúziós stratégiát követték, a Hb-t 10–12 g/dl között tartották. A másik ún. „restriktív” csoportba 7–9 g/dl Hb-szinttel rendelkező betegek tartoztak. Az elsődleges vizsgálati végpont (*primer outcome*), a 30 napos mortalitás tekintetében, a csoportok közt nem találtak szignifikáns különbséget (p = 0,11). A teljes klinikai tartózkodás ideje

alatt a restriktíven transzfundált csoport szignifikánsan alacsonyabb mortalitást mutatott (p = 0,05). Különösen feltűnő volt a fiatal (55 év alatt) csak enyhébb betegségekkel rendelkező (APACHE II score < 20) páciensek alacsony mortalitása. A restriktíven kezelt betegek esetében cardialis komplikációk (AMI, tüdőoedema) ritkábban fordultak elő (19, 20) (2. ábra).



2. ábra: Mortalitás és anaemia kapcsolata intenzív osztályon Hebert (19, 20) közleményei alapján

Egy alcsoport-analízis, melyet 357 cardiovascularis rizikóval terhelt beteggel végeztek el, bebizonyította, hogy a restriktív transzfúziós stratégia a liberálissal szemben hatóságosabb a 30 napos mortalitást, valamint a kórházi tartózkodást és a sokszervi elégtelenség kialakulását tekintve (20). Egy további alcsoport-analízis megmutatta, hogy mindkét transzfúziós stratégia a lélegeztetés idejének tekintetében egyenértékű (18). A szerzők intenzív osztályos betegeknél csak 7 g/dl alatti Hb-értéknél ajánlják a transzfúziót, kivéve az angina pectorisban, ill. myocardialis infarctusban szenvedő betegeket. Ezt a nézetet nem támogatták retrospektív tanulmányok, melyek kimutatták, hogy magasabb Hb-érték az intenzív kezelésre szoruló és posztoperatív cardialis rizikóval rendelkező betegek esetében a mortalitás és a morbiditás csökkenéséhez vezet (6, 21).

#### A transzfúzió nem kívánt mellékhatásai

A transzfúzió nem kívánt mellékhatásai közül a fertőző betegségek átvitelének lehetősége a legismertebb. Míg korábban a hepatitis B-, C-vírus átvitele, majd a leukocytasszociált vírusok (Cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus, humán herpesvírus 6-os típusa, HTLV-I és HTLV-II) és a HIV került a figyelem középpontjába, ma már a prionok átvitelének a lehetőségével is foglalkoznak. A HIV a leukocytákban és a plazmában is megtalálható, nincs arra bizonyíték, hogy a leukocytaredukció megakadályozza a HIV transzmisszióját. Vizsgálatok utalnak arra is, hogy a HIV pozitív betegeknél a donor leukocytákat tartalmazó allogén transzfúzió aktiválhatja a latens vírust, ami replikálódni kezdhet.

A klasszikus transzfúziós reakciók közül a lázas, nem haemolyticus reakció vörösvérsejt bevitelére esetén 0,5–6%-ban, thrombocytatranszfúzió alkalmazásakor 20%–30%-ban fordul elő, haemolyticus reakcióval 1/6000 gyakorisággal számolhatunk, míg a graft versus host betegség ritkán fordul elő (2. táblázat) (16).

Míg a korábbi években a transzfúzió okozta immunaktiváció kérdéseivel az irodalom már kiterjedten foglalkozott, a másik lehetséges következmény, az immunszuppresszió csak az utóbbi időszakban került a figyelem középpontjába. Tanulmányok elemzik a transzfúzió hatását a posztoperatív infekciók gyakoriságában, a tumorelles védekezés esetele-



**2. táblázat:** A transzfúzióval kapcsolatos leggyakoribb szövődmények

Szövődmény	Előfordulási gyakoriság
Betegtévesztés	1/12 000–1/19 000
Predeponált vvt.esetén betegtévesztés	1/16 000–1/25 000
ABO inkompatibilis transzfúzió	1/33 000–1/38 000
ABO inkompatibilitás okozta halál	1/600 000
HTLV (humán T-sejtes leukaemia-lymphoma vírus)	1/641 000
Hepatitis B	1/140 000
Hepatitis C	1/225 000
HIV	(1/790 000, ha DNS-szűrt) 1/1 300 000
Bakteriális contaminatio	(1/1 900 000, ha DNS-szűrt) 1/420 000
Malaria, syphilis, hepatitis A	1/250 000–1/1 000 000

ges csökkenésében, és egyéb posztoperatív szövődmények gyakoriságának növekedésében. A megfelelő következtetések levonásához randomizált, prospektív tanulmányok szükségesek. A kezdeti közlemények hibáira hívja fel a figyelmet *Gál és Boda* 2001-ben megjelent elemzése (14).

A transzfúzióval kapcsolatos szövődmények patomechanizmusa ma már részleteiben is ismert, neutrophilspecifikus antitestek (anti-NA2, anti-5b, anti-NB1, anti-NB2) mutathatók ki a szérumban, lymphocytotoxicus (pl. HLA) antitestek azonnal fixálják a komplementet, melyek passzív transzfúziója lehet felelős a komplement aktivációjáért, továbbá a citokinek, tumornecrosis faktor- $\alpha$  és interleukin-8 szerepelnek az IgG-mediált haemolyticus transzfúziós reakciók (HTRs) patogenezisében. 1951-ben írták le először a transzfúzió okozta akut tüdőelégelenséget (transfusion-related acute lung injury: TRALI), melyre jellemző az alveolaris és interstitialis gyulladás, a kétoldali pulmonalis oedema, hypoxaemia. Fulmináns, életveszélyes szövődmény, mely klinikailag alig különböztethető meg az ARDS-től. Utóbbival szemben a transzfúzió után 1–2 (maximálisan 6) órán belül jelentkezik, és megfelelő kezelés esetén 72 órán belül regredial. A vérkészítmények plazmakomponensei a felelősek kialakulásáért (HLA-specifikus, vagy leukoagglutininek a donor plazmában), melyek hatására granulocyt-*aggregatio*, -aktiváció, következményes microvascularis tüdőkárosodás alakul ki.

Vitát kiváltó közlemények jelentek meg, melyek szerint a perioperatív allogén transzfúzió növeli a tumorrecidívát és megrövidíti a tumormentes túlélést colorectalis tumor, májtumor, emlőcarcinoma és prosztaták esetén (8, 29). Ezen feltételezéseket randomizált tanulmányokban (22), illetve metaanalízisekben is megerősítették (3).

Más közlemények azt bizonyították, hogy az allogén transzfúzió növelte a perioperatív infekciós szövődmények gyakoriságát, és ez a kedvezőtlen hatás összefüggött a beadott véregységek számával, a vérkészítmények tárolási korával, továbbá azok fehérvérsejt-tartalmával (29, 45). *Vamvakas és mtsai* (45) colorectalis perforációk esetén a perioperatív szövődmények gyakorisága és a beadott vér mennyisége között direkt összefüggést tapasztaltak. *Jensen* randomizált tanulmányban mutatott rá arra, hogy a fehérvérsejt-depletált vér adása esetén a posztoperatív pneumonia, sebfertőzés és a reoperáció gyakorisága hasonló volt, mint a nem transzfundáltaknál, de a teljes vér transzfúzióban részesülteknél szignifikánsan emelkedett (27). Egy másik tanulmány szerint, coronariaműtétek során a posztoperatív pneumonia kockázata a beadott véregységek számával és a

tárolási idő hosszával arányosan növekedett, és megnyúlt az intenzív osztályon történő ápolás és a kórházi tartózkodás időtartama is. Autológ transzfúzió esetén a szövődeményráta kisebb, mint homolog készítmény adásakor (39).

Az immunszuppresszióért nagymértékben a leukocyták a felelősek. Allogén transzfúzió esetén a donor fehérvérsejtek hosszú ideig túlélnek a recipiensben, ugyanis a donor DNS több héttel az allogén transzfúzió beadása után is izolálható a recipiensből (15). A transzfúziót követően lecsökken a recipiens keringő lymphocytaszáma, zuhan a CD4 (helper T) lymphocyták száma, csökken a CD4/CD8 arány, sérül a recipiens T-sejtek immunválasza, szaporodási képessége, a helper T-sejt funkció, valamint csökken a citokinválasz és szekréció (33). Megállapították, hogy a műtét előtt deponált autológ vér, ill. plazma is átmeneti immunszuppressziót okoz, mivel a depozíció laboratóriumi eljárásai kapcsán a leukocyták sérülnek. Ötórás raktározás után a neutrophil mobilitás csökken, a granulomok bioaktív anyagai (MPO, elasztáz, C3a) a plazmába kerülnek, defektív oxidatív burst történik. 24 óra raktározás után a neutrophil sejtekben az oxidatív szabad gyökök (szuperoxid, ill.  $H_2O_2$ ) szintézise leáll, baktericid aktivitásuk megszűnik (25). Tulajdonképpen a transzfúzió immunszuppressziót okozó hatását legvilágosabban a vese-transzplantáció kapcsán ismerték fel. A műtét folyamán transzfúzióban részesülteknél az allograftrejtectio kisebb mértékű volt, mint a nem transzfundált csoportban. *Claas és mtsai* szerint (9) amennyiben a donor és a recipiens vér minimum 1 HLA-DR antigénben egyezik, az immuntoleranciát indukál, viszont teljes HLA-DR mismatch (meg nem felel) immunizációt eredményez.

A transzfúzió káros hatásaiért az is felelős, hogy a 4°C-on történő tárolás során a leukocyták immunológiai védőfunkciói leállnak, azonban citokineket továbbra is szekernálnak. Allogén és autológ vörösvérsejt-koncentrátumokban a fő proinflammatorikus citokinek, az interleukin -2, -6, -8 és a TNF- $\alpha$  koncentrációi extrém magas értékek, a normális 10–50-szeresei lehetnek. Thrombocytakoncentrátumokban a citokinek szintje 100–1000-szerese lehet a normálértéknek (13). A citokinek akkumulációja a tárolási napok számával arányosan nő, azonban a leukocyták és a thrombocyták eltávolítása a tárolt vér citokinszintjeit szignifikánsan csökkenti. Fontos továbbá, hogy a tárolás előtti leukocytadepletio sokkal hatásosabb, mint a késői szűrés.

#### Az allogén transzfúziót kiváltó módszerek

A fentiekben elemzett immunológiai és perioperatív szövődmények gyakoriságának és jelentőségének tanulmányozása napjaink kutatásainak egyik jelentős területe (19, 20). *Bár többen vitatják a daganatos betegségek rosszabb prognózisának vagy a perioperatív szövődmények előfordulásának összefüggését a transzfúzióval, a fentiekben is elemzett, randomizált tanulmányok mégis azt bizonyítják, hogy a liberális indikációt fel kell váltani egy másik szemléletnek, mely a vérátömlesztés alkalmazását csökkenti hivatott.*

## A műtéti veszélyt csökkentő módszerek

### Saját vér visszaadása a betegnek = autológ transzfúzió

Autológ transzfúzió már az 1920-as évek óta végezhető, de csak a 80-as évektől vált kiemelkedően fontossá a sebészeti betegek vérszükségletének kielégí-



tésében. Autológ vér begyűjtésének és felhasználásának több módja ismert: preoperatív autológ véradás (predeposit – preoperative – autologous donation, PAD), akut normovolaemiás haemodilutio (ANH), intraoperatív vörösvérsejtgyűjtés (intraoperative cell salvage, ICS) és posztoperatív vörösvérsejtgyűjtés (PCS).

Mindnek megvan a maga előnye és hátránya, így mindig a beteg állapotát, a tervezett beavatkozást és az addig még hátra lévő idő hosszát figyelembe véve kell használatukról dönteni.

#### *Preoperatív autológ véradás*

Az autológ transfúzió talán leggyakrabban végzett formája, ezzel a módszerrel kisebb a fertőzés átvitelének esélye, azonban az allogén transfúzióval megegyező az immunuszuppresszió, illetve a rendszerhiba veszélye (29). Az autológ transfúziót leggyakrabban az ér-, szív-, gerincsebészetben, traumatológiai és ortopédiai beavatkozások során alkalmazzák (legismertebb indikációk között szerepel a csípőprotézis-implantáció). A saját vér maximálisan 35–42 napig tárolható, hetente 1 egység levétele a megszokott, azaz maximálisan 5 egység saját vér raktározható.

Mások csak 2–3 egység levételét ajánlják kb. 2–3 héttel a műtét előtt, összességében 800–1200 ml mennyiségben. Az Amerikai Vérbankok Szövetsége és a Food and Drug Administration (FDA) ajánlata tiltja az autológ vérdonációt a preoperatív 72 órában, sőt ideális esetben már 2–3 héttel a műtét előtt be kell fejezni a vérgyűjtést, hogy még elég ideje legyen a betegnek vértérfogata helyreállításához, és vörösvértestjei újraképzéséhez. A levételek között alkalmazható eritropoetinjekció, vaspótlás, amely a műtét után is folytatódik, amennyiben szükséges. A legtöbb betegről általában 2 egység vér gyűjtendő össze ily módon, amely a beavatkozások többségénél elég szokott lenni, így tehát sikerül megelőzni az allogén transfúziót.

A legtöbb PAD programban az autológ vért is éppúgy szűrik az egyes fertőzésekre, mint az allogén vért (36). Ez az FDA előírása is arra az esetre, ha a véradás más intézményben történik, mint a műtét. Ezzel együtt számos előírás megengedi a fertőzött vér kiadását, de kizárólag a donor részére történő felhasználásra, és a csomagon a fertőzöttség és a veszélyesség megfelelő feltüntetésével. A legtöbb programban nem használják fel az autológ vért más beteg számára allogén vérként, hacsak a vért kapó kifejezetten nem kéri.

A PAD fő előnye, hogy a beteg standard mennyiségű, megfelelően tárolt és vizsgált saját vérral érkezik a műtetre, így megelőzhető az allogén transfúzió. Egyik hátránya, hogy sürgősségi beavatkozásoknál érthetően nem lehet alkalmazni. A betegnek „elég egészségesnek” is kell lennie ahhoz, hogy PAD vért adjon; a legfőbb kizáró okok az anaemia és a súlyos szívbetegség. Ezenkívül a PAD programok egy részében nem vehet részt bizonyítottan HIV pozitív vagy HBsAg pozitív beteg. A PAD programokkal kapcsolatos legfőbb probléma, hogy igen költségesek.

#### *Akut isovolaemiás (normovolaemiás) haemodilutio (ANH)*

Az ANH az autológ véradásnak az *anesztézia megkezdése után rögtön megkezdett*, és az első sebészi metszés megajtása előtt végrehajtott formája (15). Az az elve, hogy a vérkeringés és a szöveti oxigenizáció gondos monitorozása mellett nagymértékben lecsökkentik a beteg hemoglobinkoncentrációját. A gyűjtött vért szobahőmérsékleten a helyszínen félrerakják, hogy a műtét végeztével a betegnek visszainfundálják. A volument sejtmentes folyadékkal pótolják: kolloiddal (az eltávolított volumennel 1:1 arányban), vagy krisztalloiddal (1:3 arányban). A vér hígítása nem befolyásolja a műtét során veszített vér mennyiségét, így végül az elvesztett vörösvérsejtmennyiség alacsonyabb lesz. 2–3 egység vér eltávolításával járó ANH azokban a betegekben a legeredményesebb, akiknél a várt vérvesztés mértéke több, mint a becsült teljes vértérfogot fele, akiknél magas a kiindulási hematokrit (42%) és jól tolerálják a dilútiós anaemiát. Az ANH-t olcsóbb alternatívaként sokan szorgalmazzák PAD helyett.

Egyébként egészséges betegekben a hematokrit érték 21%-ig csökkenthető, szívbetegknél viszont határértéknek a 30%-ot ajánlják. Bár az artériás oxigéntranszport a Hb-koncentráció esése miatt romlik, és ezt a szívfrekvencia növekedése igyekszik kompenzálni, ugyanakkor azonban a keringő vörösvérsejtmennyiség csökkenése miatt a vér viszkozitása is alacsonyabbá válik, és ez utóbbi előnyösen hat a mikrocirkulációra, javítja a szöveti oxigenizációt (1).

A korlátozott ANH-t biztonságosnak találták a bal coronaria-főág súlyos szűkületében szenvedő betegek félsürgős műtéteinél. Ha a perioperatív hematokritot nem csökkentették 34% alá, az újonnan megjelenő ST-szakasz-eltérés nem volt gyakoribb, mint a kontrollcsoportban. Allogén transfúzióra szignifikánsan ritkábban volt szükség az ANH csoportban (23).

Az ANH nem kockázatmentes. Agresszív ANH-n átesett serdülőkorú scolioticus betegek körében végzett újkeletű vizsgálat kimutatta, hogy a 75%-os haemodilutio – noha szöveti oxigenizáció tekintetében jól tolerálták – a vérlemezkeszám és fibrinogén csökkenése miatt szignifikáns dilúciós coagulopathiát okozott, amit a meghosszabbodott protrombin-, illetve parciális tromboplasztinidő reprezentált (31).

Bár vonzó elképzelésnek tűnik, a gyakorlat nem igazolta, hogy az ANH-val jelentősen csökkenne a teljes elvesztett vörösvérsejtmennyiség. Az ANH során bekövetkező Hb-vesztést és – mentést számítógépen modellezték, azt is figyelembe véve, hogy a vér egymás után levett egységei egyre kevesebb hemoglobint tartalmaznak a párhuzamosan folyó hígítás miatt. Az eredmény szerint végül az ANH kevesebb, mint egy egység vörösvérsejtet takarít meg a betegnek (15). Egy metaanalízisben *Bryson és mtsai* megállapították, hogy bár elvileg kevesebb allogén vér felhasználásával jár az ANH, azon kórházakban, ahol előzetesen meghatározott protokoll szerint döntenek a transfúzió szükségességéről, végülis közel ugyanannyi allogén vért adtak az ANH-n áteső betegeknek, mint a kontroll csoportnak (2).



### *Intraoperatív vörösvérsejtgyűjtés*

A módszer angol neve: intraoperative cell salvage (ICS). Lényege: sejtmegeőrzés, illetve -visszanyerés a műtét során a cell saver alkalmazásával. A műtét során vesztett vért alacsony nyomással egy rezervoárba szívják, sóoldatos mosás után (vagy anélkül) leszűrik, és menet közben folyamatosan visszajuttatják a betegbe. Nagy vérmennyiség takarítható meg ily módon, csökkentve az allogén vérszükségletet. Ortopédiai, urológiai és érsebészeti beavatkozások a legideálisabb alkalmak az ICS-re. Malignus folyamat kontraindikációt jelent, különösen, ha a műtési terület tumoros szövetet vagy sejteket tartalmaz. Nem alkalmazható szseptikus műtéteknél, ha a vér testnedvekkel (epe, béltartalom stb.) szennyezett.

Az ICS szélesebb körű használatának fő korlátja annak magas ára. Azoknál a beavatkozásoknál jár várhatóan kedvező költséghatékonysággal, ahol előreláthatóan legalább 2 egység vörösvérsejtet (1 liter vért) veszít a beteg. Különleges alkalom a májtranszplantáció, ahol a vértranszfúziók mellett az ICS kifejezetten gazdaságos módja a vérpótlásnak, több liter – a betegnek visszaadható – mosott vér menthető meg vele. Ha szabályosan hajtják végre, az ICS ritkán jár komplikációkkal.

Előfordulhat azonban dilutiós coagulopathia a mosott ICS vörösvérsejttel történő masszív transzfúzió után, hiszen ilyenkor a vér plazma-, ill. thrombocytakomponenseit nem adják vissza a betegnek. Esetenként haemolysis alakulhat ki az összegyűjtött vérben a túl magas szívónyomás mechanikus hatására, továbbá légembólia is bekövetkezhet, ha a szívott vért nem gyűjtik előbb tároló edénybe, hanem a szívóból közvetlenül juttatják vissza a keringésbe.

### **Sebészi módszerek a transzfúzió igényének csökkentésére**

Alapvető fontosságú az atraumatikus preparálás, a „vérkímélő technika”. A minimálisan invazív sebészeti technika elterjedése a vérvesztés csökkenését is eredményezi, emellett azonban számos további lehetőségünk van, melyeket az alábbiakban áttekinthetünk:

- cell saver (l. az előző szakaszt),
- újabb vérzéscsillapító eszközök (CUSA, argon beam coagulator, lézer, ultracision stb.),
- új műtési technikák (gamma-kés, endoszkópos minimálisan-invazív sebészet stb.),
- fibrinragasztó.

A fibrinragasztó humán fibrinogént és általában szarvasmarhából izolált trombin tartalmazó készítmény. A használat idején a két komponens összekapcsolódik és  $Ca^{++}$  jelenlétében rugalmas pecsétet képez a varratvonal mentén. Európában elérhető, forgalomban lévő termék, de az FDA még nem hagyta jóvá. Az Egyesült Államokban számos sebész használ kézi készítésű fibrinragasztót a beteg véréből vagy donor vérből nyert egységnyi cryoprecipitatum felhasználásával. A marhatrombin és  $Ca^{++}$  hozzáadásával gyakorlatilag kész a fibrinragasztó. A gyári készítmény előnye, hogy magasabb a fibrinon-

centrációja és cryoprecipitatum egységekben elérhető. A gyári termék humán plazmából, vírusinaktiváló eljárás alkalmazásával készül.

### **Gyógyszeres eljárások**

#### *A fibrinolysis gátlása: aprotinin (proteázinhibitor)*

Leginkább ortopédiai műtétek során terjedt el alkalmazása. Az elmúlt tíz év talán legígéretesebbnek tűnő szere a műtéttel kapcsolatos vérvesztés csökkentésében. Természetben is előforduló szerin-proteázinhibitor, a haemostasist valószínűleg több folyamaton keresztül befolyásolja: antifibrinolyticus hatású, kallikreininhibitor, plazmin- és protein C-inhibitor, és valószínűleg a vérlemezkék funkcióját védő hatása is van. Bár ritkán anaphylaxiás reakciót okozhat, több kontrollált, randomizált tanulmány hasznosnak ítélte szívsebészeti műtétekkel kapcsolatos vérigény csökkentésében, a graft veszélyeztetése nélkül.

#### *Tranexamsav ( $\epsilon$ -amino-kapronsav-származékok)*

Az antifibrinolyticus aktivitású  $\epsilon$ -amino-kapronsav és származéka, a tranexamsav szintetikus molekula, melyek a plazminogén lizinkötő helyét reverzibilisen blokkolják, ezért a plazminogén nem képes kötődni a fibrinhez. E szerek régóta forgalomban vannak, számos klinikai tanulmány és metaanalízis található hatásosságukra vonatkozóan. Az adatok egybehangzóan arra utalnak, hogy mindkét molekula szignifikáns módon (mintegy 30%-kal) csökkenti a vérző betegek transzfúzió igényét, illetve a vérzés miatti reoperációk incidenciáját, ugyanakkor adása az intraoperatív periódusban előnyösebb, mint a posztoperatív időszakban. Bár az aprotinin valamelyest hatásosabb e tekintetben, az  $\epsilon$ -amino-kapronsavat kifejezetten alacsony költsége (mintegy századrésze az aprotininének), illetve gyakorlatilag mellékhatás-mentessége az antifibrinolyticus terápia attraktív készítményévé teszi.

#### *Vazopresszinalógok: desmopressin*

Természetben is előforduló vazopresszinalóg. A keringő VIII. faktor szintjét 2–20-szorosára emeli, és elősegíti a nagy molekulásúlyú von Willebrand-faktor felszabadulását az endothelből. Ez uraemiás betegekben, és enyhe, illetve közepes súlyos von Willebrand-betegségben szenvedőknél a vérzési idő csökkentéséhez vezet. Sajnos, normális véralvadású betegekben a desmopresszin nem különösebben hatásos a műtéttel kapcsolatos vérvesztés csökkentésében.

#### *Rekombináns humán eritropoetin (rhEPO)*

Az eritropoetin a vörösvérsejtképzés és -fejlődés erős stimulátora. Használatát az FDA nemrég hagyta jóvá a műtét előtti autológ vérdonáció támogatása céljából. Alkalmos a sebészeti betegek anaemiájának korlátok közé szorítására autológ vératömlesztés mellett vagy a nélkül, valamint a posztoperatív hemoglobinképződés serkentésére. Sajnos, néhány kivételtől eltekintve, az eredmények nem meggyőzőek. A műtét előtti eritropoetinkezelés – bár pozitív hatása volt a preoperatív reticulocytaszámra és hematokritértékre – nem csökkentette a szükséges allogén transzfúzió



mennyiségét (28). Többféle dozírozás alkalmazható (leggyakrabban 14 napig 300 E/tskg, a műtét előtt 9 nappal megkezdve), továbbá kombinálható saját vér depozícióval.

#### Arteficiális vérkészítmények

Biotechnológiai laboratóriumok régóta próbálkoznak oxigént felvenni-hordozni-leadni képes vegyületek előállításával. Az 1960-as évektől hadi és magáncégek egyaránt kutatnak olyan vörösvértestpótló anyag után, amivel meg lehetne duplázni az oxigénszállító kapacitást. Az ilyen helyettesítő anyag hosszabb életű lehet, mint a vörösvértest-készítmények, nem szükséges kompatibilitásvizsgálat, így lehetséges az azonnali felhasználás, biztonságosabb, mint a vérekészítmények használata, mert a vírusinaktiválást a gyártás részévé lehet tenni. A vérpótlók két fő csoportja a haemoglobinoldatok és a perfluorvegyületek. Az 1960-as években vörösvérsejtből izolált Fe-dúsított Hb-nal kísérleteztek, de ez vesetoxikus volt. 1980 óta a HIV-epidémia miatt megújultak a kutatások. 1998 óta számos szintetikus vérekészítmény áll kutatás alatt, azonban számos kedvezőtlen mellékhatás miatt ma még a humán alkalmazás csak kísérletes szinten valósulhat meg.

– stromamentes hemoglobinoldatok, melyek a hemoglobinmolekula bizonyos változatait tartalmazzák,

– géntechnológiai úton előállított hemoglobin (pl. genetikailag modifikált *E. coli*-val előállított humán hemoglobin),

– liposzomális burokba zárt hemoglobinmolekulák, ahol a liposzóma szintetikus „sejtmembránként” funkcionál,

– perfluorokarbon vegyületek, melyek szerves oldatok magas oxigénoldhatósággal. Jelenleg számos készítmény áll kipróbálás alatt: HemAssist (Baxter), Hemopure (Biopure), PolyHeme (Northfield Laboratories), Hemolink (Hemosol), Oxygent (Alliance).

Az allogén vérátömlesztés csökkentésére tett agresszív próbálkozások gyakran kombinálják a különböző autológ, vérkonzerváló módszereket. Jó példa erre egy különböző szívsebészeti beavatkozásokon átesett Jehova tanúiról szóló közlemény *Rosengart és mtsai* tollából (38). Eritropoetin, aprotinin, ICS és ANH kombinációja 4%-os mortalitással járt, közülük egyet sem az anémia okozott. Ezeknek a betegeknek a hematokritja magasabb volt a kórházból való távozáskor, mint azoké, akik hagyományos kórházi vezérfonalak alapján részesültek allogén transzfúzióban.

## Gyakorlati ajánlások

A vér és vérekészítmények adásával kapcsolatos gyakorlati ajánlásokat az irodalom és saját tapasztalataink alapján az alábbiakban összegezzük.

### Vörösvérsejt-transzfúzió

Transzfúzió ritkán indokolt, ha a Hb-szint 10g/dl felett van, és gyakorlatilag mindig indokolt, ha kevesebb, mint 6g/dl, különösen akut kialakult anae-

mia esetében. *Major kísérőbetegség* (pl. emphysema, ischaemiás szívbetegség) esetében már 10 g/dl, *respirátorfüggőség* kapcsán 12 g/dl hemoglobintarték indokolhatja transzfúzió adását.

1. Az, hogy a köztes értékeknél lévő Hb-szint (6–10 g/dl) transzfúziót indokol-e, az adott betegnél inadekvát oxigenizáció következtében fellépő szövődmények lehetsége alapján mérlegelendő.

2. Egyetemes, minden betegre alkalmazandó „trigger” Hb-szint használata, és más olyan megközelítések alkalmazása, melyek figyelmen kívül hagyják az oxigenizációt befolyásoló fontos élettani és sebészeti tényezőket, nem javasolt.

3. A „transzfúziós triggerérték” továbbra is a viták középpontjában áll. Amennyiben lehetséges, az idegenvér-megtakarító eljárások kedvező hatását kell használni

4. Az autológ vörösvérsejt-transzfúzió indikációja lehet liberálisabb, mint az allogén vörösvérsejté, mivel az utóbbinál kisebb (bár még mindig szignifikáns) veszéllyel jár.

### Thrombocytakonzentrátumok adásának indikációja

1. A profilaktikus thrombocytatranszfúzió ineffektív és ritkán indokolt, amennyiben a thrombocytopeniát fokozott thrombocytapustulás okozza (pl. idiopathiás thrombocytás purpura).

2. A profilaktikus thrombocytatranszfúzió ritkán indokolt azon sebészeti betegekben, akiknél csökkent termelés következtében alakul ki thrombocytopenia, és a thrombocytaszám  $100 \times 10^9/l$  feletti, ugyanakkor általában indokolt, ha a thrombocytaszám kevesebb, mint  $20-50 \times 10^9/l$ . Annak megítélése, hogy a köztes értéktartományba eső betegek ( $50-100 \times 10^9/l$ ) igényelnek-e terápiát, a vérzés veszélyének függvénye.

3. Sebészeti és nőgyógyászati betegek microvasculáris vérzése esetén általában szükséges thrombocytatranszfúzió adása, amennyiben a thrombocytaszám kisebb, mint  $20-50 \times 10^9/l$ , és ritkán indokolt ha nagyobb, mint  $100 \times 10^9/l$ . Köztes ( $50-100 \times 10^9/l$ ) thrombocytaszám esetén a döntést jelentősebb vérzés kialakulásának veszélye alapján kell meghozni.

4. Hüvelyi úton történő szülések vagy általában jelentéktelen vérvesztéssel járó sebészeti beavatkozások  $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb thrombocytakonzentrációjú betegekben is végezhető.

5. Thrombocytatranszfúzió látszólag megfelelő thrombocytaszám ellenére is indokolt lehet, amennyiben ismert thrombocytadiszfunkció és microvasculáris vérzés áll fenn.

Súlyos thrombocytopeniában szenvedő ( $< 20 \times 10^9/l$ ) és vérzés klinikai jeleit mutató betegek általában thrombocytatranszfúziót igényelnek. Ugyanakkor a betegeknek lehet igen alacsony thrombocytaszám (sokkal kevesebb, mint  $20 \times 10^9/l$ ) anélkül, hogy klinikai vérzés fennállna. Ezen betegek feltehetően nem igényelnek thrombocytatranszfúziót. Azok az egyének, akik traumán estek át vagy sebészeti beavatkozásra várnak, magasabb thrombocyt-



számot igényelnek. Így mind a laboratóriumi értékeket, mind a klinikai állapotot figyelembe kell venni a trombocytatranszfúzió adásakor.

### Friss fagyasztott plazma adásának indikációja

1. Warfarin-kötés sürgős felfüggesztése.

2. Olyan ismert alvadási faktorhiányos állapotok korrekciója, melyeknek specifikus kezelése nem elérhető.

3. Emelkedett protrombinidő (a normális > 1,5-szöröse) vagy partiális tromboplastinidő mellett jelentkező microvascularis vérzés korrekciója.

4. Antithrombin III. hiány.

5. Immunhiányos állapotok kezelése.

6. TTP (thromboticus thrombocytopeniás purpura) kezelése.

7. Masszív vértranszfúzió (ritkán, és csak ha az V és VIII faktor szintje < a normális 25%-ánál)

Az FFP-t kiszámított dózisokban kell adagolni minimum 30%-os plazmafaktor-koncentráció eléréséig (általában 10–15 ml/kg FFP adásával elérhető), ez alól kivétel a warfarinnal történő alvadásgátlás sürgős felfüggesztése, amikor 5–8 ml/kg FFP adása általában elegendő. Négy-öt trombocytá koncentrátum, egyedi donor aferézissel készült egy egység trombocytá, vagy egy egység teljes vér tartalmaz egy egység FFP-nek megfelelő mennyiségű alvadási faktort (kivéve a csökkent koncentrációjú, de még hemosztatikus teljes vérben található V. és VIII. faktor szintet).

Kevés tudományos evidencia támasztja alá az FFP mind gyakoribb használatának indokoltságát. Ugyan az FFP akut vérvesztésben megbízható intravasculáris térfogat-helyettesítő oldat, más terápiák ugyanolyan mértékben kielégítőek, ugyanakkor jelentős mértékben biztonságosabbak. Nincs dokumentáció arról, hogy masszív vérzésben szenvedő betegek transzfúziós ellátásának részeként az FFP jótékony hatású lenne.

### Következtetések

A transzfúziós szövődmények veszélyének és a műtéti vérvesztést csökkentő eljárásoknak az áttekintése után felmerül a kérdés *mi a jelenlegi hazai gyakorlat*, milyen lehetőségek állnak rendelkezésünkre? A helyzet nem kedvező: saját vér depositiót alig alkalmazunk, kontrollált haemodilúció szinte csak a cardiovascularis sebészetben történik, cell saver alig néhány intézetben van, a korszerű eszközök a „vérmentes sebészet”-hez drágák, a rutin sebészeti osztályokon hiányoznak, az immunológiai ismeretek hiányában a klinikusok a transzfúzió indikálásában túlzottan liberálisak.

*Alapvető feladatunk* tehát a korszerű, immunológiai alapon megalapozott sebészeti transzfúziós gyakorlat feltételeinek megteremtése, melynek alapja az oktatás-továbbképzés alapvető megújulása, a költséges technikai-metodológiai eljárások finanszírozásának biztosítása.

**IRODALOM:** 1. Bacher, A., Mayer, N., Rajek, A. M. és mtsai: Acute normovolaemic haemodilution does not aggravate gastric mucosal acidosis during cardiac surgery. *Intensive Care Med.*, 1998, 24, 313-321. – 2. Bryson, G. L., Laupacis, A., Wells, G. A.: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion: a metaanalysis. *Anesth. Analg.*, 1998, 86, 9-15. – 3. Busch, O. R., Hop, W. C., van Papendrecht, M. A. és mtsai: Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1372-1376. – 4. Carmel, R., Shulman, I. A.: Blood transfusion in medically treatable chronic anemia: pernicious anemia as a model for transfusion overuse. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1989, 113, 995-997. – 5. Carson J. L., Duff A., Berlin J. A. és mtsai: Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA*, 1998, 279, 199-205. – 6. Carson J. L., Duff A., Poses R. M. és mtsai: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*, 1966, 348, 1055-1060. – 7. Carson, J. L., Poses, R. M., Spence, R. K. és mtsai: Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet*, 1988, 1, 727-729. – 8. Chung, M., Steinmetz, O. K., Gordon, P. H.: Perioperative blood transfusion and outcome after resection of colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.*, 1993, 80, 427. – 9. Claas, F. H. J., Roelen, D. L., van Rood, J. J. és mtsai: Modulation of the alloimmune response by blood transfusions. *Transf. Clin. Biol.*, 2001, 8, 315-317. – 10. Dietrich, K. A., Conrad, S. A., Herbert, C. A. és mtsai: Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit. Care Med.*, 1990, 18, 940-944. – 11. Faenza, S., Fato, R., Lari, S. és mtsai: Experimental isovolemic hemodilution: study of tissue perfusion with Hb 3 g/dl in swine. *Minerva Anestesiol.*, 1997, 63, 229-236. – 12. Ferraris, V. A., Ferraris, S. P.: Risk factors for postoperative morbidity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1966, 111, 731-738. – 13. Ferrer, F., Rivera, J., Corral, J. és mtsai: Evaluation of pooled platelet concentrates using prestorage versus post storage WBC reduction: impact of filtration timing. *Transfusion* 2000, 40, 781-788. – 14. Gál Gy., Boda K.: Az „evidence based medicine” néhány transzfúziológiai vonatkozása (Logikai balesetek). *Transzfúzió*, 2001, 34, 177-189. – 15. Goodnough, T.: The case against universal leukodepletion. *Transfusion* 2000, 40, 1522-1527. – 16. Greenburg, A. G.: Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients. *W. J. Surg.*, 1996, 20, 1189. – 17. Habler, O., Messmer, K.: Hyperoxaemia in extreme haemodilution. *Br. J. Anaesth.*, 1998, 81 (Suppl 1), 79-82. – 18. Hebert, P. C., Baljchman, M. A., Cook, D. J. és mtsai: Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest*, 2001, 119, 1850-1857. – 19. Hebert, P. C., Wells, G., Blajchman M. A. és mtsai: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian Critical Care Trials Group.* *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 409-417. – 20. Hebert, P. C., Yetisir, E., Martin, C. és mtsai: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit. Care Med.*, 2001, 29, 227-233. – 21. Hebert, P. C., Wells, G., Tweeddale, M. és mtsai: Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1618-1623. – 22. Heiss, M. M., Jauch, K. W., Delanoff, C. és mtsai: Blood transfusions modulated tumor recurrence: a randomized study of autologous versus homologous blood transfusion in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 1859-1867. – 23. Herregods, L., Moerman, A., Foubert, L. és mtsai: Limited intentional normovolemic hemodilution: ST segment changes and use of homologous blood products in patients with left main coronary artery stenosis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1997, 11, 18-23. – 24. Hogue, C. W. Jr., Goodnough, L. T., Monk, T. G.: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion*, 1998, 38, 924-931. – 25. Innerhofer, P., Titz, G., Fuchs, D. és mtsai: Immunologic changes after transfusion of autologous or allogeneic buffy coat-poor versus WBC-reduced blood transfusions in patients undergoing arthroplasty. II Activation of T cells, macrophages, and cell mediated lympholysis. *Transfusion*, 2000, 40, 821-827. – 26. Izaks, G. J., Westendorp, R. G., Knook, D. L.: The definition of anemia in older persons. *JAMA*, 1999, 281, 1714-1717. – 27. Jensen, L. S.: Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet*, 1996, 348, 841-845. – 28. Kettelhack, C., Hones, C., Messinger, D. és mtsai: Randomized multicenter trial of the influence of recombinant human erythropoietin on intraoperative and postoperative transfusion need in anaemic patients undergoing right hemicolectomy for carcinoma. *Br. J. Surg.*, 1998,

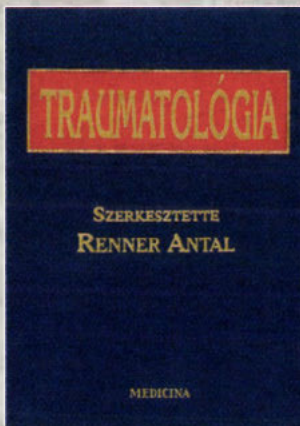


85, 63-67. – 29. Klein, H. G.: Allogeneic transfusion risk in the surgical patient. *Am. J. Surg.*, 1995, 170 (Suppl. 6A), 21S-26S. – 30. Kulier, A., Gombotz, H.: Perioperative Anämie. *Anaesthesist*, 2001, 50, 73-86. – 31. McLoughlin, T. M., Fontana, J. L., Alving, B. és mtsai: Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth. Analg.*, 1996, 83, 459-465. – 32. Muller, G., N'ial, I., Nyst, M. és mtsai: Application of blood transfusion guidelines in a major hospital of Kinshasa, Zaire. *AIDS*, 1992, 6, 431-432. – 33. Muylle, L.: The role of cytokines in blood transfusion reactions. *Blood Rev.*, 1995, 9, 77-83. – 34. National Institutes of Health Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA*, 1988, 260, 2700-2703. – 35. Rady, M. Y., Ryan, T., Starr, N. J.: Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care. Med.*, 1998, 26, 225-235. – 36. Renner, S. W., Bracey, A. W., Yomtovian, R.: Autologous blood transfusion practices data analysis and critique. *Q-Probes*, 1995, 8, 1-21. – 37. Rogiers, P., Zhang, H., Leeman, M. és mtsai: Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intens. Care Med.*, 1997, 23, 159-162. – 38. Rosengart, T. K., Helm, R. E., DeBois, W. J. és mtsai: Open heart operations without transfusion using a multimodality blood conservation strategy in 50 Jehovah's Witness patients: implications for a bloodness' surgical technique. *J. Am. Coll. Sur.*, 1997, 184, 618-629. – 39. Shinozuka, N., Koyama, I., Arai, T., és mtsai: Autologous blood transfusion in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am. J. Surg.*, 2000, 179, 42-45. – 40. Simon, T. L., Alverson, D. C., AuBuchon, J. és mtsai: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guideline development task force of the College of American Pathologists. *Arch. Pathol. Lab.*

*Med.*, 1998, 122, 130-138. – 41. Sirchia, G., Giovanetti, A. M., McClelland, B. és mtsai: Safe and good use of blood in surgery (SANGUIS). European Commission Publisher 1994. Use of blood products and artificial colloids in 43 European hospitals. European Commission-DGXII (Science, R & D) 1994, 1-235. – 42. Spiess, B. D., Ley, C., Body, S. C. és mtsai: Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998, 116, 460-467. – 43. Spöhr, F., Böttiger, B. W.: Fremdblut sparende Maßnahmen. *Anaesthesist*, 2002, 51, 221-236. – 44. Trouwborst, A., van Bommel, J., Ince, C. és mtsai: Monitoring normovolaemic haemodilution. *Br. J., Anaesth.*, 1998, 81 (Suppl 1), 73-78. – 45. Vamvakas, E. C., Carven, J. H., Hibberd, P. L.: Blood transfusion and infection after colorectal surgery. *Transfusion*, 1996, 36, 1000-1008. – 46. Viele, M. K., Weiskopf, R. B.: What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion*, 1991, 34, 396-401. – 47. Weiskopf, R. B., Viele, M. K., Feiner, J. és mtsai: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*, 1998, 279, 217-221. – 48. Weiskopf, R. B., Kramer, J. H., Viele, M. és mtsai: Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology*, 2000, 92, 1646-1652. – 49. Wilkerson, D. K., Rosen, A. L., Sehgal, L. R. és mtsai: Limits of cardiac compensation in anemic baboons. *Surgery*, 1988, 103, 665-670. – 50. Winslow, R. M.: A physiological basis for the transfusion trigger. In *Perioperative transfusion medicine*. Szerk.: Baltimore, Spiess, B. D., Counts, R. B., Gould, S. A. Williams & Wilkins, 1998, 27-43. old.

(Pénzes István dr., Budapest, Kútvölgyi út. 4. 1125)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Őszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

Prof. Dr. Renner Antal

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft





# FONTOSABB ORVOSSZAKMAI PORTÁLOK

## 2. Magyar orvosi folyóiratok

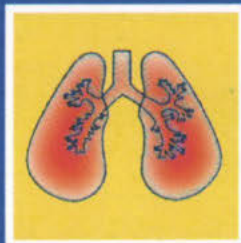
AIDS Híradó	<a href="http://www.weblapok.hu/aids/hirado.html">http://www.weblapok.hu/aids/hirado.html</a>
Acta Biologica Szegediensis	<a href="http://ttkde4.sci.u-szeged.hu/ABS/">http://ttkde4.sci.u-szeged.hu/ABS/</a>
Acta Pharmaceutica Hungarica	<a href="http://www.pharmanet.hu/actapharma.hu">http://www.pharmanet.hu/actapharma.hu</a>
A Kőr	<a href="http://www.fakoosz.hu">http://www.fakoosz.hu</a>
Cardiologia Hungarica	<a href="http://www.medicine.iif.hu/MKT/CH/">http://www.medicine.iif.hu/MKT/CH/</a>
Cardiovascularis Szemle	<a href="http://www.pro-patiente.hu/cvs">http://www.pro-patiente.hu/cvs</a>
Családorvosi Fórum	<a href="http://www.csf.hu">http://www.csf.hu</a>
Dental Hírek	<a href="http://www.dental.hu">http://www.dental.hu</a>
Diabetologia Hungarica	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Egészség	<a href="http://www.vitalitas.hu">http://www.vitalitas.hu</a>
Egészségtudomány	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Egészségügyi Informatikai Szemle	<a href="http://www.medinfo.hu">http://www.medinfo.hu</a>
Egészségügyi Menedzsment	<a href="http://www.emcsoport.hu">http://www.emcsoport.hu</a>
Etinfo	<a href="http://www.c3.hu/~etinfo">http://www.c3.hu/~etinfo</a>
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar kiadás)	<a href="http://www.otsz-net.hu">http://www.otsz-net.hu</a>
Flór Ferenc Figyelő	<a href="http://www.vitalitas.hu">http://www.vitalitas.hu</a>
Fül-Orr-Gégegyógyászat	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Gyermekorvosi Továbbképző Szemle	<a href="http://www.otsz-net.hu">http://www.otsz-net.hu</a>
Háziorvosi Továbbképző Szemle	<a href="http://www.sote.hu/htsz/tartalom.htm">http://www.sote.hu/htsz/tartalom.htm</a>
HYPPOCRATES	<a href="http://www.medlist.com/HIPPOCRATES/Main.html">http://www.medlist.com/HIPPOCRATES/Main.html</a>
Ideggyógyászati Szemle	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Infectologia News-havi hírlevél	<a href="http://www.melania.hu/eos">http://www.melania.hu/eos</a>
Komplementer Medicina	<a href="http://www.vitalitas.hu">http://www.vitalitas.hu</a>
Kórlap	<a href="http://www.extra.hu/korlap">http://www.extra.hu/korlap</a>
Laboratóriumi Információs Magazin	<a href="http://www.labinfo.hu/labinfo/index.html">http://www.labinfo.hu/labinfo/index.html</a>
Magyar Belorvosi Archívum	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Magyar Fogorvos Online	<a href="http://www.magyar.fogorvos.hu">http://www.magyar.fogorvos.hu</a>
Magyar Onkológia	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Magyar Orvos	<a href="http://www.melania.hu">http://www.melania.hu</a>
Magyar Radiológia	<a href="http://socrad.dote.hu/folyoirat/">http://socrad.dote.hu/folyoirat/</a>
Magyar Sebészet	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Magyar Traumatológia	<a href="http://www.vitalitas.hu">http://www.vitalitas.hu</a>
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
Medical Tribune	<a href="http://www.otsz-net.hu">http://www.otsz-net.hu</a>
Nőgyógyászati Továbbképző Szemle	<a href="http://www.otsz-net.hu">http://www.otsz-net.hu</a>
Nővér	<a href="http://www.vitalitas.hu">http://www.vitalitas.hu</a>
Orvosképzés	<a href="http://www.medicina-kiado.hu/main/orvoskepzes">http://www.medicina-kiado.hu/main/orvoskepzes</a>
Orvostovábbképző Szemle	<a href="http://www.otsz-net.hu">http://www.otsz-net.hu</a>
Pharmorient	<a href="http://www.datanet.hu/pharma/phorient/pho.htm">http://www.datanet.hu/pharma/phorient/pho.htm</a>
Rehabilitáció	<a href="http://www.vitalitas.hu">http://www.vitalitas.hu</a>
Semmelweis Egyetem	<a href="http://www.sote.hu/orvosegyetem/index.html">http://www.sote.hu/orvosegyetem/index.html</a>
Szemészet	<a href="http://www.pro-patiente.hu">http://www.pro-patiente.hu</a>
TEKINTET(medinfo)	<a href="http://www.medinfo.hu">http://www.medinfo.hu</a>
Élet és Tudomány	<a href="http://www.sulinet.hu/eletestudomany/archiv">http://www.sulinet.hu/eletestudomany/archiv</a>
Lege Artis Medicinae	<a href="http://www.lam.hu">http://www.lam.hu</a>



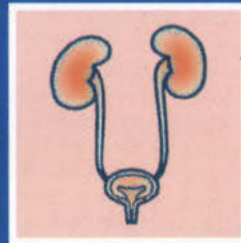
# MERONEM

meropenem

## ELSŐKÉNT VÁLASZTHATÓ EMPIRIKUS TERÁPIA



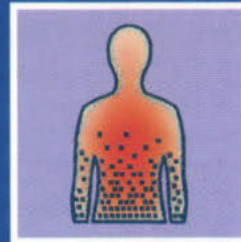
PNEUMONIA



HÚGYÚTI FERTŐZÉS



GYERMEKGYÓGYÁSZATI FERTŐZÉS



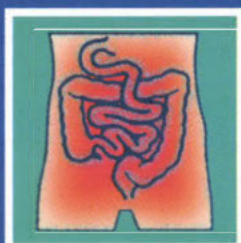
SEPSIS



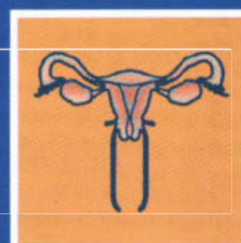
MENINGITIS



BŐR- ÉS LÁGYRÉSZ FERTŐZÉS



INTRAABDOMINÁLIS INFEKCIÓ



NŐGYÓGYÁSZATI FERTŐZÉS

AstraZeneca

MERONEM 500 mg iv. és

1000 mg iv. injekció ATC: J01D H02\* Rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 500 mg, ill. 1000 mg meropenemum **Antibakteriális spektrum:** a klinikailag szignifikáns

Gram-pozitív, Gram-negatív, aerob és anaerob törzsek jelentős része. **Javallatok:** Intravénás: Pneumonia, nosocomialis pneumonia.

Húgyúti, intraabdominális, nőgyógyászati, bőr- és subcutis fertőzések. Meningitis. Septicaemia. Felnötkori febrilis neutropenia során kialakuló infekciók empirikus kezelése. **Intramuscularis:** Krónikus bronchitis akut bakteriális exacerbációja, komplikációmentes húgyúti fertőzések. **Ellenjavallatok:** Ismert meropenem-túlérzékenység. **Iv. injekció:** Gyermekkori vese vagy májműködés csökkenés, 3 hónap alatti életkor. Terhesség és szoptatás. **Im. injekció:** gyermekkor. **Relatív ellenjavallatok:**

Carbapenemekre, penicillinekre vagy más béta-laktám antibiotikumok iránti túlérzékenység. Terhesség és szoptatás. Xanthomonas maltophilia, Enterococcus faecium, methicillinrezisztens Staphylococcus meropenemre is rezisztensek. **Figyelmeztetés:** Hasmenés kialakulásakor Pseudomembranosus colitist ki kell zárni. **Pseudomonas aeruginosa** fertőzés kezelésekor rendszeres érzékenységi teszt elvégzése ajánlott. Májbetegség esetén a transzamináz és a bilirubin szintet ellenőrizni kell. **Adagolás:** **Intravénás:** **Felnőttek és 50 kg feletti gyermekek:** Pneumonia, húgyúti fertőzések, nőgyógyászati fertőzések, bőr- és subcutis fertőzések: 500 mg iv. 8 óránként. Nosocomialis pneumonia, peritonitis, neutropeniás betegek feltételezett fertőzései, septicaemia: 1 g iv. 8 óránként. Meningitis esetén: 2 g iv. 8 óránként. **Veseelégtelenség:** az adagolás korrekciója szükséges. Amennyiben a kreatinin-clearance alacsonyabb mint 51 ml/min., az adagot a részletes alkalmazási előírás szerint csökkenteni kell. **Gyermekekben:** 3 hónapostól 12 éves korú csecsemők, ill. gyermekek esetén: 10-20 mg/ttkg iv. 8 óránként. Meningitisben az ajánlott adag 40 mg/ttkg iv. 8 óránként. **Alkalmazása:** iv. bolus injekcióként kb. 5 perc alatt, vagy infúzióként kb. 15-30 perc alatt adandó be. Más gyógyszeroldatokkal nem keverhető. **Mellékhatások:** Lokális reakció az iv. injekció beadása helyén. Bőrpír, viszketés, urticaria, hányinger, hányás, hasmenés. Fejfájás, paraesthesia. Ritkán convulziók, oki kapcsolat nem igazolódott. Pseudomembranosus colitis. Orális és vaginalis candidiasis. Pozitív Coombs teszt. Részleges thromboplastinidő csökkenés. Reverzibilis thrombocythaemia, eosinophilia, thrombocytopenia és neutropenia. Bilirubin, transzamináz, alkalis foszfatáz és laktát-dehidrogenáz szérumban koncentrációjának reverzibilis növekedése. **Gyógyszerkölcsonhatások:** Probeneciddel nem javasolt. **Eltartása:** 30 °C alatt. **Fagyasztni nem szabad.** Ampulla egyszeri használatra. **Kiszérelés:** 10 porüveg 500 mg iv.; 10 porüveg 1000 mg iv., 1 porüveg 500 mg im. + oldószer. Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást. OGYI-T.:4681/01 (500mg), 4682/01(1g), Alk. előírás OGYI-eng. száma: 2865/41/2001.

A Meronem az AstraZeneca UK Ltd. védjegyzett neve. AstraZeneca Törökbálint, Park u. 3. 2045

További információk: ASTRAZENECA, 2045 Törökbálint, Park u. 3., Telefon: 06 23 517-300, Fax: 06 23 517-457



## Lázás, neutropeniás gyermekek kezelése meropenemmel

Müller Judit dr., Kovács Gábor dr., Garami Miklós dr., Schmidt Marianne dr. és Fekete György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekklinika, Budapest (igazgató: Fekete György dr.)

**Célkitűzés:** A malignus megbetegedés miatti kezelés következtében neutropeniás állapotba került gyermekek korai morbiditásának és letalitásának leggyakoribb oka a fertőzés. A szerzők vizsgálatukban felmérték a lázas neutropeniás gyermekek esetében alkalmazott meropenem kezelések hatásosságát és elemezték a mikrobiológiai eredményeket a klinikai kép és a laboratóriumi paraméterek függvényében. **Betegek és módszerek:** A Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikájának hematológiai és onkológiai osztályára 1998. január 1. és 2002. december 31. között felvett, malignus betegség miatt kezelt 55 gyermek (az átlagéletkor 10 év 2 hónap) lázas, neutropeniás állapotát vizsgálták. Vizsgálataik során 87 lázas periódusban alkalmaztak meropenemet és összesen 328 hemokultúra tenyésztés történt. A hemokultúrákhoz a vér vétele Bactec 9050 hemokultúra palackba történt láz ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) és neutropenia (granulocytaszám 1000 G/l) mellett, a tenyésztést Becton Dickinson automatával végezték. **Eredmények:** A 328 hemokultúrából 64 alkalommal (19,5%) tudtak kórokozót kitenyészteni. A kitenyészett kórokozók 67%-a (43/64) tartozik a Gram-pozitív csoportba – ezen csoporton belül a leggyakoribb kórokozó a koaguláz negatív Staphylococcus (cnS) (31/43). 33% (21/64) Gram-negatív kórokozó volt. A vizsgált 87 esetből 43-ban (49,4%) sikerült a láz hátterében mikrobiológiai, illetve szerológiai módszerrel fertőzést igazolni. További 16 esetben (18,4%) a klinikai kép, laboratóriumi paraméterek és radiológiai vizsgálatok eredményei alapján klinikailag igazoltnak tekintették a fertőzést, így a maradék 28 esetben (32,2%) ismeretlen eredetű lázzal (FUO) álltak szemben. A meropenem kezelés átlagosan 9,3 (2–24) napig tartott, 60,8 (30–120) mg/ttkg/die dózisban, napi háromszori adagolással. A bizonyítottan koaguláz-negatív Staphylococcus vagy gomba okozta fertőzéseket leszámítva a többi esetben 72,8%-ban (43/59) bizonyult hatásosnak a meropenem. A fent említett 87 eset közül egy esetben sem észleltek a meropenem kezeléssel egyértelműen összefüggésbe hozható súlyos mellékhatást. **Összefoglalás:** Megállapítható, hogy a meropenem hatékony és jól tolerálható antibiotikum a daganatos gyermekek lázas neutropeniás periódusainak kezelésében.

**Kulcsszavak:** lázas neutropenia, fertőzés, immunszuppresszió, antibiotikum, meropenem

**Clinical effectiveness of meropenem treatment in children with febrile neutropenia.** *Objectives:* Infectious complications are the major causes of morbidity and mortality in children receiving chemotherapy for malignant diseases. Granulocytopenia carries the risk of bacterial infection, and also, if prolonged, of fungal infection. The *aim* of this study was to evaluate the clinical effectiveness of meropenem in immunocompromised children in association with isolated bacteria from blood cultures and clinical background. *Methods:* Retrospective study of all febrile episodes when meropenem was used in neutropenic children between January 1998 and December 2002 in the haemato-oncological units of the authors hospital. During the study period meropenem was used in 87 febrile events diagnosed in 55 patients (mean age 10 years 5 months), and 328 bacterial cultures were performed. Blood samples were taken from each patient with granulocytopenia ( $< 0,5$  G/l) and fever ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), prior to the start of any antibiotic therapy. For the microbiological process Bactec 9050 (Becton Dickinson) blood culture systems were used. *Results:* Microorganisms were detected and identified in 64 (19,5%) from the 328 hemocultures. There was a predominance of Gram-positive strains, 67% (43/64) – the most common bacteria being coagulase negative Staphylococcus (cnS). From the 87 periods in 43 cases (49,4%) the infection was documented microbiologically. In 16 additional cases the infection was proven clinically (based on the clinical course, laboratory and radiologic results) and 32,2% (28/87) of the febrile neutropenic episodes were considered to be fever of unknown origin. Meropenem was used in a mean dose of 60,8 (30–120) mg/kg/die, for 9,3 (2–24) days. The success rate of the meropenem therapy –excluding the proven fungal ( $n = 13$ ) or cnS ( $n = 15$ ) infections– was 72,9%. No severe side effects occurred in any regimens. *Conclusion:* The results demonstrate that meropenem is effective and well-tolerated when used for the treatment of feverish neutropenic cancer children.

**Key words:** febrile neutropenia, infection, immunosuppression, antibiotics, meropenem



Az utóbbi évtizedekben jelentősen növekedett a gyermekkori malignus megbetegedések túlélése a kombinált intenzív kemoterápiának és a javuló szupportív kezelésnek köszönhetően. A citosztatikus kezelés következményeként gyakran igen súlyos neutropenia alakul ki, és ebben az esetben a láz egyedüli jele lehet az infekciónak. Elsőként eldöntendő, hogy a láz fertőzéses vagy egyéb eredetű-e, majd alapos fizikális vizsgálattal, laboratóriumi paraméterek ellenőrzésével, releváns mikrobiológiai minták vételével és radiológiai eljárások elvégzésével párhuzamosan azonnal antibiotikus kezelést kell indítani. Jelen vizsgálatunk célja volt felmérni a lázas, neutropeniás gyermekek esetében az alkalmazott meropenem kezelések hatásosságát, valamint egy ötéves periódusban elemeztük a mikrobiológiai eredményeket a klinikai kép és a laboratóriumi paraméterek függvényében.

## Betegek és módszerek

Jelen munkánkban a Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikájának hematológiai és onkológiai osztályára 1998. január 1. és 2002. december 31. között felvett, malignus betegség miatt kezelt betegek lázas, neutropeniás állapotai során alkalmazott meropenem kezelések eredményességét, a mikrobiológiai eredményeket vizsgáltuk.

A vizsgált ötéves periódusban összesen 87 lázas periódusban alkalmaztunk meropenem terápiát 55 malignus megbetegedés miatt kezelt gyermeknél. A 55 betegből 24-en szenvedtek akut lymphoid leukaemiában (ALL), 13-an akut myeloid leukaemiában (AML), 7-en Ewing-sarcomában, 6-an lymphomában, 3-an osteosarcomában és 2 gyermeknek rhabdomyosarcomája volt. Nemek szerinti megoszlás szerint 29 fiú és 26 leány, az átlagéletkor 10 év 2 hónap (a legfiatalabb betegünk 1 év 7 hónapos volt felvételekor, a legidősebb 20 év és 7 hónapos) (1. táblázat).

1. táblázat: A vizsgált betegek adatai

Betegek száma	55 (29 fiú, 26 leány)
Az átlagéletkor	10 év 2 hónap (1 év 7 hó – 20 év 7 hó)
Diagnózis	
ALL	24
AML	13
Ewing-sc.	7
Lymphoma	6
OSC	3
Rhabdomyosc.	2

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; sc. = sarcoma; OSC = osteosarcoma

**Rövidítések:** ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; BMT = csontvelő-átültetés; cnS = koaguláz-negatív *Staphylococcus*; F/UO = ismeretlen eredetű láz (fever of unknown origin); G-CSF = granulocita kolóniasztimuláló faktor; GM-CSF = granulocita-macrophag kolóniasztimuláló faktor; HGF = haemopoieticus növekedési faktor; HR = magas malignitás; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; OSC = osteosarcoma; sc = sarcoma; spp = species

A hemokultúrákhoz a vér vétele Bactec 9050 hemokultúra palackba történt láz ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) és neutropenia (granulocytaszám  $< 1000 \text{ G/l}$ ) fennállásakor, perifériás véna megszurásával, illetve centrális vénás kanüllel rendelkező betegek esetén a kanül valamennyi lumenéből. A tenyésztést Becton Dickinson automatával, a rezisztenciavizsgálatot korong módszerrel és E-teszt alkalmazásával végeztük.

A fent említett 87 lázas neutropeniás periódusban a klinikai kép követésével (széptikus periódusok, keringéstámogatás szükségessége, hemoszubsztitúció mértéke, halálozások száma, akut fázis fehérjék változása) párhuzamosan a hemokultúrák mellett mikrobiológiai tenyésztést végeztünk egyéb helyekről vett mintákból. Vizsgáltuk a neutropeniás szakasz hosszát, kolóniasztimuláló faktor adagolását, centrális kanül meglétét, gombaantigén pozitivitást, valamint a meropenem kezelést megelőző antibiotikus kezelést.

## Eredmények

### Hemokultúrák

Ötvenöt beteg esetében 87 lázas periódust vizsgáltunk, melyek során összesen 328 vérminta tenyésztése történt. A 328 hemokultúrából 64 alkalommal (64/328, 19,5%) tudtunk kórokozót kitenyészteni. Több alkalommal a lázas periódus alatt egynél több kórokozót sikerült izolálni, ilyenkor kevert fertőzéssel álltunk szemben, illetve egy periódusban többszörös fertőzés történt.

### Tenyésztési eredmények (hemokultúrák)

A hemokultúrákból kitenyészett kórokozók százalékos megoszlását a 2. táblázat mutatja. A kitenyészett kórokozók 67%-a (43/64) tartozik a Gram-pozitív csoportba – ezen csoporton belül a leggyakoribb kórokozó a koaguláz-negatív *Staphylococcus* (cnS) (31/43). 33% (21/64) Gram-negatív kórokozó volt.

2. táblázat: Hemokultúrából kimutatott baktériumok száma és százalékos megoszlása

Kórokozók	Előfordulási szám	Összes	%
Gram-pozitív kórokozók			
Koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	31	43	67
<i>Enterococcus spp.</i>	4		
<i>Corynebacterium spp.</i>	3		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2		
$\alpha$ -hemolizáló <i>Streptococcus</i>	2		
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1		
Gram-negatív kórokozók			
<i>Klebsiella spp.</i>	6	21	33
<i>Escherichia coli</i>	5		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4		
<i>Enterobacter spp.</i>	4		
<i>Salmonella enteritidis</i>	1		
<i>Proteus morgani</i>	1		
		64	100

spp. = species



## Tenyészési eredmények (nem hemokultúrák)

A hemokultúrával párhuzamosan egyéb testnedvek-ből, váladékokból is végeztünk mikrobiológiai tenyésztéseket, melyek eredménye a 3. táblázaton látható. A kitenyészett kórokozók megoszlása (n = 30) hasonló a hemokultúrákéhoz, 66,7%-uk tartozik a Gram-pozitívok közé (n = 20), 26,7% a Gram-negatív csoportba (n = 8) és 2 esetben (6,7%) gombát sikerült izolálni.

3. táblázat: Egyéb nem hemokultúrából kitenyészett kórokozók száma és százalékos megoszlása

Kórokozók	Előfordulási szám	Összes	%
Gram-pozitív kórokozók			
<i>Enterococcus spp.</i> széklet, vizelet, köpet, seb, ptx-cső, tracheaváladék (2×), hasúri folyadék	8	20	66,7
<i>Koaguláz-negatív Staphylococcus</i> sebváladék (4×), köpet	5		
<i>Staphylococcus aureus</i> torok-, seb-, orrváladék (2×)	4		
$\beta$ -hemolizáló <i>Streptococcus</i> köpet	1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> orrváladék	1		
<i>Lactococcus lactis</i> hasúri folyadék	1		
Gram-negatív kórokozók			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> vizelet, tracheaváladék (2×)	3	8	26,7
<i>Proteus mirabilis</i> vizelet, fülváladék	2		
<i>Klebsiella</i> torokváladék	1		
<i>Enterobacter</i> sebváladék	1		
<i>E. coli</i> sebváladék	1		
Gomba			
<i>Sarjadzó gomba</i> torokváladék (2×)	2	2	6,6
spp. = species	30	30	100

## Meropenem rezisztencia

Az általunk vizsgált kórokozók közül mindössze egy esetben találtunk meropenem rezisztenciát, a perifériás véna megszurásával nyert hemokultúra polirezisztens (és egyben meropenem rezisztens) *Pseudomonas aeruginosa*t igazolt.

## Az infekció eredete

Az általunk vizsgált 87 esetből 43-ban (43/87, 49,4%) sikerült a láz háttérében mikrobiológiai, illetve szerológiai módszerrel fertőzést igazolni (4. táblázat). További 16 esetben (16/87, 18,4%) a klinikai kép, laboratóriumi paraméterek és radiológiai vizsgálatok eredményei alapján klinikailag igazoltnak tekintettük a fertőzést (mellkas-röntgenfelvételen pneumoniás infiltráció, cellulitis, otitis media purulenta, typhlitis). A maradék 28 esetben (28/87, 32,2%) az irodalomban jól ismert FUO-val álltunk szemben.

4. táblázat: Az infekció eredete és a meropenem kezelés eredményessége

Infekció eredete	Előfordulási szám
Mikrobiológiailag igazolt fertőzések (n = 43; 49,4%)	
bakteriaemia (nem cnS)	16/87 (18,4%)
cnS	15/87 (17,2%)
bakteriális/nem bakteriaemia	6/87 (6,9%)
gomba	3/87 (3,5%)
kevert infekció	3/87 (3,5%)
Klinikailag igazolt fertőzések (n = 16; 18,4%)	
gombás	7/87 (8,0%)
bakteriális	9/87 (10,3%)
FUO (n = 28; 32,2%)	
	28/87 (32,2%)
	57/57 (100%)
	43/59 (72,9%)

cnS = koaguláz-negatív *Staphylococcus*; FUO = ismeretlen eredetű láz

## Súlyos szepszis állapotok

A 87 lázas periódusból 20 esetben igen súlyos, keringéstámogatást, masszív hemoszubsztitúciót, kombinált antibiotikus és antimikotikus kezelést igénylő állapotban volt betegünk.

Hét gyermeket szepszis esemény kapcsán veszítettünk el, 9 esetben azonban a halál közvetlen oka egyértelműen alapbetegségük progressziója volt (5. táblázat).

5. táblázat: Halálok és diagnózisok

Halálok	Esetszám
Alapbetegség progressziója	
ALL, ALL 2. rec., ALL rec. (2), AML, AML rec., AML 2., Hodgkin kór (BMT után), Ewing sc.	9
Fulmináns sepsis	
ALL indukciós fázisban (2), ALL rec.	3
Elhúzódó, súlyos neutropeniás állapotban	
NHL (BMT után), Ewing sc. (2)	3
Vérzés – DIC	
HR ALL	1

ALL = akut lymphoid leukaemia; rec. = recidiva; AML = akut myeloid leukaemia; sc. = sarcoma; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; BMT = csontvelő-átültetés; HR = magas malignitás

## Centrális kanülök

A 87 vizsgált periódusból 52 esetben volt a gyermeknek centrális kanülje. A 328 hemokultúra közül 187-hez a perifériás véna megszurásával vettük a vért, 141 esetben pedig Hickman- vagy port-á-cath típusú centrális kanülből történt a mintavétel. Három gyermeknél nem szanálható cnS fertőzés miatt a kanült el kellett távolítani.

## Gombafertőzések

Gombaantigén kimutatására 44 esetben történt mintavétel. Negatív eredményt kaptunk 36 esetben, azonban 4–4 esetben *Candida*, illetve *Aspergillus* antigén bizonyult pozitívnak. Az általunk vizsgált 87 esetből összesen 13-ban (13/87, 14,9%) zajlott mik-



robiológiailag vagy klinikailag igazolt gombás vagy kevert (gomba és baktérium együttes előfordulása) fertőzése a betegnek. Ők parenterálisan adagolt amphotericin B kezelés hatására gyógyultak meg.

### A neutropeniás epizód hossza és citokin adagolása

A fent említett 87 periódusban átlagosan  $14 \pm 7,5$  napig tartott a neutropeniás epizód. A nem recidíváló ALL-es betegeinknél a kezelést követően átlagban  $12,7 \pm 7,1$  napig, az ALL-relapsus miatt kezelt gyermekeknél  $14,9 \pm 9,0$  napig, az akut myeloid leukemiásoknál  $19,9 \pm 6,6$  napig és a szolid tumorban szenvedőknél  $8,6 \pm 3,5$  napig tartott a súlyos neutropeniás (granulocytaszám  $< 0,5$  G/l) időszak. Citokin adása mellett döntöttünk 49 esetben (49/87, 56%), átlagosan 8,4 napig kaptak betegeink GM-CSF-et vagy G-CSF-et  $5-6$  mg/ ttkg dózisban.

### Empirikus antibiotikum terápia és meropenem kezelés

Minden neutropeniás betegünkél a láz megjelenésekor hemokultúra vétele után empirikus antibiotikum terápiát kezdünk. A klinikai képet, laboratóriumi értékeket, valamint a mikrobiológiai eredményeket figyelembe véve az empirikusan elkezdett antibiotikus terápiát szükség esetén módosítottuk. A fent említett 87 lázas periódusból 33 (33/87, 37,9%) esetben nem volt szükség a meropenem kezelés változtatásra, 54 esetben azonban kiegészítés, illetve váltás vált szükségessé.

A kiegészítés, illetve váltás oka egyrészt a láz jelenléte vagy ismételt fellépte, a mikrobiológiailag igazolt, illetve klinikailag valószínűsített kórokozó rezisztenciájának ismerete volt.

A beteg állapotát, korábbi lázas neutropeniás állapotának lefolyását ismerve, a laboratóriumi paramétereket, a neutropenia várható hosszát figyelembe véve 17 esetben meropenem volt az elsőként választott parenterálisan adagolt antibiotikum. A meropenem kezelés átlag  $9,3 \pm 3,5$  napig tartott,  $60,8 \pm 10,4$  mg/ ttkg/die dózisban, napi háromszori adagolással.

### A meropenem hatékonysága

A klinikai válasz, a láz talanná válás, a teljes gyógyulásig eltelt idő és a kezelés módosításának szükségessége alapján véleményeztük a meropenem kezelés hatásosságát.

Az ismeretlen eredetű lázas neutropeniás periódusokban ( $n = 28$ ) a meropenem (25/28) 89%-ban bizonyult hatásosnak. A mikrobiológiailag és egyben klinikailag is koaguláz-negatív Staphylococcus vagy gomba okozta fertőzéseket leszámítva a többi periódusban (4. táblázat) 72,9%-ban (43/59) bizonyult hatásosnak a meropenem. A fent említett 87 eset közül egy esetben sem észleltünk a meropenem kezeléssel egyértelműen összefüggésbe hozható súlyos mellékhatást.

## Megbeszélés

A malignus megbetegedés miatti kezelés következtében neutropeniás állapotba került gyermekek korai morbiditásának és letalitásának leggyakoribb oka a fertőzés (4, 24). Irodalmi adatok szerint a neutropeniás beteg esetében láz kapcsán vett hemokultúrák 20–30%-ában sikerül kórokozót kitenyészteni (17, 26). Jelen munkánk során ötéves időszak alatt 55 beteg esetében 87 lázas periódust vizsgáltunk, melyek folyamán összesen 328 hemokultúra tenyésztés történt, és ebből 64 alkalommal (64/328, 19,5%) tudtunk kórokozót kitenyészteni. A 87 vizsgált periódus közel felében (43/87, 49,4%) tudtuk a láz okát mikrobiológiailag igazolni hemokultúrával, vagy egyéb testváladék tenyésztésével, valamint gombaszterológiai vizsgálatok elvégzésével. További 16 esetben (16/87, 18,4%) a klinikai kép, laboratóriumi paraméterek és radiológiai vizsgálatok eredményei alapján klinikailag igazoltnak tekintettük a fertőzést. A maradék 28 esetben (28/87, 32,6%) „ismeretlen eredetű láz”-zal (FUO-val) álltunk szemben.

Az immunkompromittált betegek infekcióit okozó kórokozók spektruma szinte a mikrobiológiából ismert összes ágenst magában foglalja, bizonyos kórokozók előfordulási gyakorisága magasabb azonban az átlagnál, valamint időtől és helytől függően folyamatosan változik (13, 29). A hetvenes évek második felében klinikánkon elvégzett hasonló felmérés szerint a kitenyészett kórokozók 42%-a a Gram-negatív csoportba tartozott, és 56% volt Gram-pozitív (16). Aktuális vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy jelenleg az esetek többségében – az irodalmi adatoknak megfelelően (22, 30) – Gram-pozitív kórokozó tenyésztett ki a hemokultúrából és ezen csoporton belül a *cnS* a leggyakoribb (31/64, 48%). Ez utóbbi species emelkedő prevalenciáját leginkább az intravasalis kanülök gyakoribb alkalmazásával hozzák összefüggésbe (5, 18, 22), azonban meg kell jegyezni, hogy a Gram-pozitív speciestek előfordulási gyakoriságának emelkedését már korábban is észlelték (6, 21). A kórokozók spektrumváltozása valószínűleg összefügg a jobb ápolási körülményekkel és a jelentősen lerövidült kórházi tartózkodással is.

Az általunk vizsgált kórokozók közül egy esetben találtunk meropenem rezisztenciát, a perifériás véna megszúrásával nyert hemokultúra polirezisztens (és egyben meropenem rezisztens) *Pseudomonas aeruginosa*t igazolt. Nagy beteganyagon végzett felmérések szerint a meropenemre rezisztens kórokozók előfordulása igen ritka, az előfordult kórokozók: *Klebsiella pneumoniae* és *Serratia marcescens* (23), illetve magyarországi adatok feldolgozása alapján: *Proteus*, *Acinetobacter* és *Pseudomonas aeruginosa* (15).

Neutropeniás betegekben a láz egyedüli jele lehet a súlyos, életveszélyes, szepszisz állapotot okozó infekciónak, ezért alapos fizikális vizsgálat, a laboratóriumi paraméterek ellenőrzése, mikrobiológiai minták vétele és radiológiai eljárások elvégzése után azonnal antibiotikus kezelést kell indítani. Az empirikus antibiotikus kezeléssel nagy beteganyagon



szerzett tapasztalatok alapján összeállított „terápiás ajánlások” jelennek meg (10, 14, 17), melyeket minden neutropeniás beteget ellátó magyarországi intézet jól ismer, és a hazai lehetőségekre adaptálva használ is (12, 26). Az elsőként választandó empirikus gyógyszer vagy gyógyszer-kombináció olyan antibiotikumot/okat tartalmaz, amely hatékony a Gram-negatív kórokozókra, különös tekintettel a *Pseudomonas aeruginosa*-ra és az enterobacteriaceae csoport tagjaira, valamint a streptococcusokra és a methicillin érzékeny *Staphylococcus aureus*-ra. Klinikánkon is alkalmazott gyógyszerekről és gyógyszer-kombinációkról, valamint a változtatási lehetőségekről korábbi munkáinkban részletesen beszámoltunk (19, 20). Szövődménymentes lázas neutropeniás állapot monoterápiával is hatékonyan kezelhető, és az ajánlott antibiotikumok a ceftazidim, cefepim vagy carbapenemek (1, 2, 9, 27, 28). Ez utóbbi csoportba tartozik az általunk vizsgált meropenem. A meropenem parenterálisan alkalmazható antibiotikum, amely nagyfokban stabil a  $\beta$ -laktámázok többségével szemben, valamint a penicillinkötő fehérjékhez nagy affinitása van, mindezek által erősen baktericid hatású az aerob és anaerob baktériumok széles spektrumára. A meropenem igen széles hatásspektruma a Gram-negatív kórokozók mellett védelmet nyújt a Gram-pozitív mikroorganizmusok többsége és számos anaerob baktériumtörzs ellen (3, 7).

A klinikai mikrobiológus számára az egyik legnagyobb kihívás az immunkompromittált betegek bacteriaemiáinak diagnosztizálása. A vérből izolált kórokozók patogenitásának megítélése minden esetben a klinikussal együtt kell történnjen. A mikrobiológiai leletet kézhez kapva nem szabad a megkezdett antibiotikus terápián azonnal változtatni, hanem minden esetben a beteg állapotát, a klinikai képet, a laboratóriumi paraméterek és a radiológiai képalkotó vizsgálatok eredményeit figyelembe véve szabad csak módosítani. Irodalmi adatok szerint a betegek kb. 50%-ában az empirikusan megkezdett antibiotikus kezeléssel megfelelő hatás érhető el anélkül, hogy a kombinációt változtatni kellene (6, 11, 17, 30). A fent említett 87 lázas periódusból 33 (33/87, 37,9%) esetben nem volt szükség a meropenem kezelés változtatására, 54 esetben (54/87, 62,1%) azonban kiegészítés, illetve váltás vált szükségessé. A kiegészítés, illetve váltás oka egyrészt a láz jelenléte, vagy ismételt fellépte, a mikrobiológiailag igazolt, valamint klinikailag valószínűsített kórokozó rezisztenciájának ismerete volt. A módosítás leggyakoribb két oka a gomba-, valamint a cnS-fertőzés volt, és ennek megfelelően kiegészítésre amphotericin B-t, valamint glikopeptid antibiotikumot használtunk.

A klinikai válasz, a láztalanodás, a teljes gyógyulásig eltelt idő és a kezelés módosításának szükségessége alapján véleményeztük a meropenem kezelés hatékonyságát. Az ismeretlen eredetű lázas (FUO) neutropeniás periódusokban (n = 28) a meropenem (25/28) 89%-ban bizonyult hatásosnak. A mikrobiológiailag és egyben klinikailag is koaguláz negatív *Staphylococcus* vagy gomba okozta fertőzéseket leszámítva a többi periódusban 72,8%-ban (43/59) bi-

zonyult hatásosnak a meropenem. A fent említett 87 eset közül egy esetben sem észleltünk a meropenem kezeléssel egyértelműen összefüggésbe hozható súlyos mellékhatást.

A centrális kanülök használata forradalmasította a hemato-onkológiai betegek kezelését és gondozását, azonban súlyos szövődmények (fertőzések, thrombosisok) oka is lehet (6, 25). A 87 vizsgált periódusból 52 esetben (52/87, 59,7%) volt a gyermeknek centrális kanülje, és 15 esetben a cnS egyértelműen valódi kórokozónak bizonyult. Kanülinfekció gyanúja esetén segítséget nyújthat a kvantitatív hemokultúra, mely pontos csíraszámot ad meg (18). A centrális vénás kanülből vett hemokultúrákból kitenyészett cnS-t csak akkor tekintjük valódi kórokozónak, ha az egy időben a perifériás vénából vett hemokultúrából is izolálható. Három gyermeknél nem szanálható cnS-fertőzés miatt a kanült el kellett távolítani.

A láz megjelenésekor kitenyészett kórokozók között ritkán találkozunk gombafajokkal, azonban a gombás felülfertőződés gyakori az elhúzódó neutropeniás esetekben, melynek kialakulását elősegítheti a szteroid terápia, a súlyos mucositis, a tartós és jelentős neutropenia, valamint a széles spektrumú antibiotikumok hosszú ideig történő adagolása (13, 14). Igen nehéz a gombák izolálása hemokultúrákból vagy biopsziával nyert váladékokból, a szerológiai vizsgálatok is körülményesek (6). E nehézségek miatt a legtöbb intézetben, így klinikánkon is olyan betegek esetén, akiknek a neutropeniája elhúzódó és a láza napokig perzisztál, amphotericin B-t állítunk be. Az általunk vizsgált 87 esetből összesen 13 esetben (13/87, 14,9%) zajlott mikrobiológiailag vagy klinikailag igazolt gombás vagy kevert fertőzés, ezen esetekben a kezelést kiegészítettük parenterálisan adagolt amphotericin B-vel.

Közismert, hogy a neutropeniás időszak hossza befolyásolja leginkább a lázas és infekciós periódus kimenetelét (9). A legjobb és legdrágább antibiotikumok önmagukban, granulocytafunkció nélkül nem képesek legyőzni a fertőzéseket. Bizonyított, hogy a növekedési faktorok (haemopoeticus növekedési faktor, HGF) használata nem befolyásolja a dagantos betegek hosszú távú túlélését, nem akadályozza meg a neutropenia kialakulását, azonban a lázas, neutropeniás periódusok hosszát lerövidíti, ezáltal csökkentve a súlyos felülfertőzések kockázatát, a kórházi ápolás idejét, valamint a költséges antibiotikumok adásának időtartamát (8, 17). Rekombináns haemopoeticus növekedési faktorok (G-CSF, GM-CSF) adása nem rutinszerű. Egyes kezelési protokollok (pl.: ALL-BFM-95, EURO-EWING99, ALL-BFM-2002) pontosan meghatározzák az indikációs területeket, és egyéni elbírálás alapján életveszélyes fertőzések (pl. invazív pulmonalis infekció, szepikus tünetek) esetén is szükségessé válhat beállításuk. Saját gyakorlatunkban magas malignitású akut lymphoid leukaemiás és szolid tumoros betegeinknek igen, míg az akut myeloid leukaemiás betegeinknek csak súlyos szepikus állapotban adunk HGF-et. Az általunk vizsgált 87 periódusban átlagosan 14 napig tartott a neutropeniás epizód hossza. Citokin adása



mellett 49 esetben (49/87, 56%) döntöttünk, átlagosan 8,4 napig kaptak betegeink GM-CSF-et vagy G-CSF-et 5-6 mg/ttkg dózisban.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a neutropeniás betegek ellátása és kezelése az orvostudomány, a technika és a gyógyszeripar rohamos fejlődése ellenére továbbra is nagy kihívást jelent a hemato-onkológiai betegeket ellátó munkacsoportok számára. Az alapbetegség gyógyítása után talán a második legnehezebb kérdés a súlyos infekciók megelőzése és kialakulásuk esetén a kezelés. Az adott helyen, adott időben előforduló kórokozók elemzése, a pontos mikrobiológiai vizsgálatok alapvető jelentőségűek a kezelési mód megválasztásában. Jelen munkánk alapján megállapíthatjuk, hogy a meropenem hatékony és jól tolerálható antibiotikum a daganatos gyermekek súlyos lázas neutropeniás periódusainak kezelésében.

**Köszönetnyilvánítás:** Ezúton fejezzük ki köszönetünket Klinikánk mikrobiológiai laboratóriuma dolgozóinak aktív segítségükért, a mikrobiológiai tenyésztések elvégzéséért, illetve a gombaantigén meghatározások egy részéért, valamint a Szent László Kórház mikológiai laboratóriumának a további gombaantigén meghatározásokért.

**IRODALOM:** 1. *Agaoglu, L., Devcioglu, O., Anak, S. és mtsai:* Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J. Chemoth.*, 2001, 13, 281-287. – 2. *Behre, G., Link, H., Maschmeyer, G. és mtsai:* Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann. Hematol.*, 1998, 76, 73-80. – 3. *Bradley, J. S., Garau, J., Lode, H. és mtsai:* Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999, 11, 93-100. – 4. *Crokaert, F.:* Febrile neutropenia in children. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2000, 16, 173-176. – 5. *DesJardin, J. A., Falagas, M. E., Rutherford, R. és mtsai:* Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 641-647. – 6. *Donowitz, G. R., Maki, D. G., Crnich, C. J. és mtsai:* Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology*, 2001, 113-139. – 7. *Feld, R., DePauw, B., Berman, S. és mtsai:* Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 3690-3698. – 8. *Fetscher, S., Mertelsmann, R.:* Supportive care in hematological malignancies: hematopoietic growth factors, infections, transfusion therapy. *Curr. Opin. Hematol.*, 1999, 6, 262-273. – 9. *Fleischhack, G., Hartmann, C., Simon, A. és mtsai:* Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J. Antimicrob.*

*Chemother.*, 2001, 47, 841-853. – 10. *Goya, H.:* Empirical therapy of infections in neutropenic patients. *Br. J. Haematol.*, 1998, 101, 5-9. – 11. *Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey G. P. és mtsai:* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, 730-751. – 12. *Kiss, Cs., Mészner, Zs.:* Gyermekkori lázas neutropeniás epizódok empirikus antiinfektív gyógykezelése. *Gyermekgyógyászat*, 2000, 51, 112-121. – 13. *Klastersky, J.:* Empirical therapy for bacterial infections in neutropenic patients. *Support. Care. Cancer*, 1994, 2, 347-354. – 14. *Klastersky, J.:* Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, 41, 13-24. – 15. *Konkoly Thege, M., Ludwig, E. és a Mikrobiológiai Munkacsoport:* A nosocomialis Gram-negatív patogének, a *Streptococcus pneumoniae* és a *Bacteroides fragilis* meropenem és komarátorai iránti in vitro érzékenysége Magyarországon. *Lege Artis Medicinae*, 2002, 12, 2-8. – 16. *Koós, R., Schmidt, M.:* Malignus betegségben szenvedő gyermekek cytotoxicus kezelése során fellépő neutropenia szerepe a bakteriális fertőzésekben. *Orv. Hetil.*, 1985, 126, 1153-1158. – 17. *Maschmeyer, G., Hiddeman, W., Link, H. és mtsai:* Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann. Hematol.*, 1997, 75, 9-16. – 18. *Mermel, L. A., Farr, B. M., Sherertz, R. J. és mtsai:* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 1249-1272. – 19. *Müller J., Kovács G., Schmidt M. és mtsai:* Neutropeniás gyermekek leggyakoribb fertőzései és a kezelés lehetőségei. *Magyar Onkológia*, 2000, 44, 289-295. – 20. *Müller, J., Schmidt, M., Koós R. és mtsai:* The Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococcus Infections in Immunocompromised Children. *Med. Ped. Oncol.*, 1999, 33, 286. – 21. *Müller J., Schmidt M., Koós R. és mtsai:* A Gram-pozitív baktériumok által okozott fertőzések jelentősége citosztatikus kezelés alatt álló gyermekekben. *Gyermekgyógyászat*, 2000, 51, 453-460. – 22. *Oppenheim, B. A.:* The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, 41 (Suppl D), 7-11. – 23. *Pfaller, M. A., Jones, R. N., Biedenbach, D. J. és mtsai:* Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC program (USA). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2001, 41, 177-182. – 24. *Pizzo, P. A.:* Fever in immunocompromised patients. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 893-900. – 25. *Pizzo, P. A.:* Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1323-1332. – 26. *Rókus L.:* Lázas, neutropeniás betegek infekciói malignus haematológiai megbetegedésekben. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia.*, 1999, 6, 36-40. – 27. *Schuler, D.:* Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole and amikacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, 36, (Suppl. A) 99-108. – 28. *Vandercam, B., Gerain, J., Humblet, Y. és mtsai:* Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann. Hematol.*, 2000, 79, 152-157. – 29. *Viscoli, C., Castagnola, E.:* Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2002, 15, 377-382. – 30. *Wehl, G., Allerberger, F., Heitger A. és mtsai:* Trends in infection morbidity in a pediatric oncology ward, 1986-1995. *Med. Ped. Oncol.*, 1999, 32, 336-343.

(Müller Judit dr., Budapest, Tűzoltó u. 7-9. 1094  
e-mail: muller@gyer2.sote.hu)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*

Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

[www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)

oldalunkat.



## A macroprolactinaemia és a hyperprolactinaemia differenciáldiagnosztikája

Toldy Erzsébet dr.<sup>1</sup>, Lőcsei Zoltán dr.<sup>2</sup>, Szabolcs István dr.<sup>4</sup>, Kneffel Pál dr.<sup>3</sup>,  
Góth Miklós dr.<sup>4</sup>, Szőke Dominika dr.<sup>5</sup> és Kovács L. Gábor dr.<sup>1,5</sup>

Vas Megye és Szombathely MJV Markusovszky Kórháza, Központi Laboratórium, Szombathely  
(osztályvezető főorvos: Kovács L. Gábor dr.)<sup>1</sup>

Általános Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Lőcsei Zoltán dr.)<sup>2</sup>

Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Kneffel Pál dr.)<sup>3</sup>

Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Endokrinológiai Szakprofil, Budapest  
(osztályvezető főorvos: Császár István dr.)<sup>4</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Diagnosztikai és Menedzsment Intézet, Szombathely  
(igazgató: Kovács L. Gábor dr.)<sup>5</sup>

**Bevezetés:** A hyperprolactinaemiás betegek szérumában a makroprolaktin domináns előfordulása (macroprolactinaemia) tévútra terelheti a diagnosztikát. A rutinban alkalmazott immuno-assay-k eltérő fokban mérik a biológiailag inaktív makroprolaktint. Ezért a tényleges hyperprolactinaemia diagnosztizálásához fontos a prolaktin különböző formáinak szelektív analitikája. **Célkitűzés:** A szerzők megvizsgálták a macroprolactinaemia gyakoriságát, valamint az e célra alkalmazott laboratóriumi módszer klinikai validitását. **Módszer:** A laboratóriumba prolaktinmeghatározás kéréssel érkező szérumok (n = 1571) közül 285 nő magas prolaktinszintű (> 520 mIU/l) mintáját vizsgálták makroprolaktinra polietilén-glikol precipitációs és elektro-kemilumineszcens immunoassay (Roche) módszerrel. **Eredmények:** Az enyhén emelkedett (520–700 mIU/l) szinteknél egy esetben sem, míg a > 700 mIU/l prolaktinkoncentrációknál 23%-ban (59/254) találtak macroprolactinaemiát. A képalkotó (MRI) lelet alapján a macroprolactinaemiás csoportban macroadenoma egy esetben sem, míg microadenoma 9,8%-ban igazolódott. Microadenoma a tényleges hyperprolactinaemiás esetek között (31,6%-ban) gyakrabban (p < 0,01), egyéb prolaktint emelő elváltozás 4%-ban fordult elő a macroprolactinaemiás csoporthoz képest. Az életkor előrehaladtával gyakrabban (p < 0,05) észlelték a macroprolactinaemiát. A macroprolactinaemiás betegekben a hyperprolactinaemia típusos klinikai tünetei közül a galactorrhoea (4,4% vs. 19%) és az infertilitás (17% vs. 44%) ritkábban (p < 0,02) fordult elő, mint a tényleges hyperprolactinaemiás csoportban. A polycystás ovarium szindróma a tényleges hyperprolactinaemiás csoportban közel 3-szor gyakrabban volt tapasztalható (12% vs. 4,5%). Az 59 macroprolactinaemiás nőbeteg közül 9 esetben (15,3%) tényleges hyperprolactinaemiát is tapasztaltak. **Következtetések:** a macroprolactinaemia és a tényleges hyperprolactinaemia differenciálását a laboratóriumnak kell megkezdeni, mivel az esetek 23%-ában számíthatunk tévesen magas prolaktinértékre, amely további felesleges, drága vizsgálatok elvégzését és szükségtelen terápia megkezdését indikálhatja.

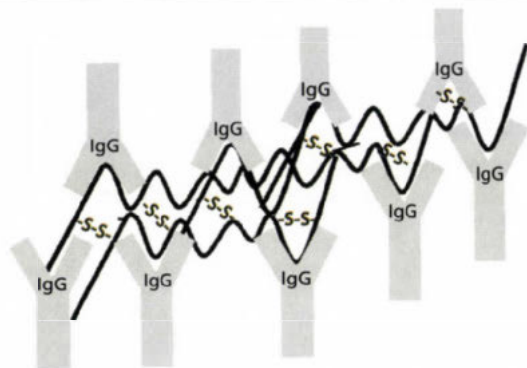
**Kulcsszavak:** macroprolactinaemia, tényleges hyperprolactinaemia, klinikai konzekvenca

**Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia.** *Introduction:* Biologically active prolactin and the inactive fraction of macroprolactin can be present in hyperprolactinaemic sera. The reaction of routinely used prolactin assays with macroprolactin is variable. *Aims:* The present study was undertaken to analyse the leading clinical signs of hyperprolactinemia in macroprolactinemia and true hyperprolactinemia and to assess the prevalence of macroprolactinemia in hyperprolactinemic females. *Methods:* 1571 consecutive female patients were investigated for hyperprolactinemia. Prolactin was measured before and after precipitation of macroprolactin by polyethylene glycol in 285 hyperprolactinemic (> 520 mIU/l) patients. Since not a single case of macroprolactinemia (recovery < 40%) was found in the range of 520–700 mIU/l, only in women with prolactin > 700 mIU/l (N = 254) entered the study. *Results:* In 59 patients (23%) macroprolactinemia was found. In women, the occurrence of macroprolactinemia increased with advancing age (p < 0.05). „A priori” clinical signs indicating hyperprolactinemia occurred less frequently in patients with macroprolactinemia than in those with true hyperprolactinemia. Pituitary microadenoma was found in 9,8 % of macroprolactinemia vs. 31,6% in true hyperprolactinemia (p < 0.01); galactorrhea: 4% in macroprolactinemia vs. 19% in true hyperprolactinemia, (p < 0.05); infertility: 17 % in macroprolactinemia vs. 44% in true hyperprolactinemia (p < 0.05). In 8 out of 59 women with macroprolactinemia, true hyperprolactinemia appeared simultaneously (15.3%). Occurrence of polycystic ovaries syndrome was more frequent in the true hyperprolactinemia (12%) than in macroprolactinemia (4,5%). *Conclusions:* It has been shown that macroprolactin does not occur in mild hyperprolactinemia. In women, the occurrence of macroprolactinemia increases with age. „A priori” clinical signs indicating hyperprolactinemia and pituitary abnormality are less frequent in macroprolactinemia than in true hyperprolactinemia. The diagnosis of macroprolactinemia should be used only, when the PRL levels fall to the normal range after precipitation. To avoid diagnostic and therapeutic pitfalls the screening for macroprolactin of all patients with prolactin > 700 mIU/L is recommended.

**Key words:** macroprolactinemia, true hyperprolactinemia, clinical consequences



A hypophysisben keletkező prolaktin (PRL) 199 aminosavból áll, molekulatömege 23 kDa. A molekulát 3 diszulfid híd köti intramolekulárisan, 25%-a poszttranszlációs úton glikozilálódik. Fiziológiás körülmények között a hypophysealis forma a domináns a keringésben. Jelen ismereteink szerint ezenkívül a keringésben még két PRL-frakció található: az 50–60 kDa tömegű „big” prolaktin (bPRL), valamint a biológiailag hatástalan „big-big” (bbPRL) vagy macroprolaktin (MPRL) (12, 13, 36). Ezeknek a makromolekuláknak a tömege a 150–170 kDa-t is eléri. Szerkezetüket tekintve több monomer egységből épülnek fel, amelyeket IgG típusú autoantitestek vesznek körül (1. ábra). Az így létrejött hatalmas molekula nem kötődhet a receptorokhoz, tehát biológiailag csakis inaktív lehet (6, 16).



1. ábra: A makroprolaktin (bbPRL) molekula sematikus szerkezete

Míg normális körülmények között a különböző molekulatömegű PRL-frakciók közül a keringésben a kisebb molekulatömegű a domináns, addig emelkedett PRL-szinteknél ez az arány az esetek 15–26%-ában a MPRL javára tolódik el (37). A gyakorlatban alkalmazott immuno-assay-k zöme az összes keringő PRL-frakciót együttesen méri, és az alkalmazott antitesttől vagy módszertől függően eltérő mértékben detektálják a MPRL-t (1, 9, 11, 14, 22, 31, 32).

A fentiek értelmében a szérumban PRL-szintjének meghatározásakor klinikai jelentősége miatt elengedhetetlen a PRL különböző formáinak szelektív analitikája. Erre a célra arany standardnak a gélfiltrációs kromatográfiát tartják (4, 19, 35), azonban rutinszerű alkalmazásának a kivitelezési nehézségek szabnak gátat. Sokkal egyszerűbb, időt és pénzt kímélő megoldások is biztonságosan alkalmazhatók a makroprolaktin szűrésére, mint az ultrafiltráció (11), a PEG-precipitáció (3–5, 7, 9, 10, 14, 18, 25–27, 33),

**Rövidítések:** ANA = antinukleáris antitest; HPRL = hyperprolactinaemia; MPRL = makroprolaktin; MPRLs = macroprolactinaemia; PCOS = polycystas ovarium szindróma; PEG = polietilén-glikol; PRL = prolaktin; Rf = reumafaktor; S.D. = standard deviáció; tHPRL = tényleges hyperprolactinaemia; TPO-Ab = thyreoidea-peroxidáz-antitest

és a protein A szeparáció (29, 34). Munkánk során egy a MPRL-t érzékenyen mérő („high reading method”) elektro-kemilumineszcens immuno-assay (ECLIA) módszert – amelyet mindennapi gyakorlatunkban is alkalmazunk – és a polietilén-glikol (PEG) precipitációs módszert használtuk (9, 11, 14, 31).

Tanulmányunkban retrospektív módon, a laboratóriumunkba PRL-vizsgálat céljából érkező olyan nőktől származó szérumokat ( $n = 285$ ) vizsgáltuk, amelyek az első meghatározáskor hyperprolactinaemiának voltak minősíthetőek. A PEG-extrakciót követően eseteinket két csoportba soroltuk, markáns macroprolactinaemiás (MPRLs) és dominálón a monomer PRL-molekulát tartalmazó, azaz tényleges hyperprolactinaemiás (tHPRL) csoportokba.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az MPRLs előfordulási gyakoriságát, valamint megállapítsuk a PEG precipitációs módszerrel végzett MPRL szűrés klinikai validitását. Ennek bizonyítására elemeztük a két csoportban (MPRLs és tHPRL) a képalkotó (MRI) leleteket, a hyperprolactinaemia vezető tüneteit (galactorrhoea, infertilitás, amenorrhoea), valamint a hyperprolactinaemiával járó egyéb tüneteket illetve tünetcsoportokat (fejfájás, acne, hirsutismus, alopecia, polycystas ovarium szindróma).

## Betegek és módszerek

### Betegek

Nyolc hónap alatt a laboratóriumba PRL-meghatározás kéréssel érkező nőktől származó szérumok ( $n = 1571$ ) közül 285 magas értékű mintát (17,5%) vizsgáltunk. A minták nagyobb része az alapellátásból, járóbeteg-szakellátásokból, kisebb hányada pedig a kórházak fekvőbeteg osztályairól érkezett. Az első hónapban a referenciaérték ( $> 520$  mU/l) fölé és a 700 mU/l alá eső szérumokat ( $n = 31$ , átlagéletkor:  $31 \pm 9$  év) is megvizsgáltuk. Mivel ezek közül egy esetben sem találtunk MPRLs-t (visszanyerési % átlaga  $87 \pm 15\%$ ), ezért az utolsó 7 hónapban csak a  $> 700$  mU/l PRL-értékű szérumok esetében ( $n = 254$ , átlagéletkoruk:  $32 \pm 11$  év, 16–71 év) végeztünk PEG-precipitációt.

A tanulmányunk retrospektív jellege miatt a betegek gyógyszereszedési szokásairól csak 209 esetben tudtunk adathoz jutni: bromocriptint szedett 55, antikoncepcienst, illetve ösztrogéntartalmú készítményt 56, L-thyroxint 4, pszichiátriai szert 5, míg 89 beteg nem szedett gyógyszert.

### PEG-precipitációs módszer és PRL-meghatározás

Minden szérumot két csőben készítettünk elő, a bemért szérumban mennyiségével azonos volumenű, 25%-os (PEG 6000 kDa, FLUKA AG, Svájc) oldatot adtunk az egyik csőbe, a másikba az előzőben alkalmazott hígítási faktornak megfelelően assay puffert (Assay diluent, Roche). Keverést (Vortex, Heidolph REAX2000) követően a csöveket fél óráig inkubáltuk szobahőmérsékleten. A centrifugálást (hűtött centrifuga, 30 perc, 4000 rpm) követően a felülúszókat intra-assay PRL-re analizáltuk, elektro-kemilumineszcens immuno-assay módszerrel (ECLIA) Elecsys 2010-es automatán (Roche). Módszerünk referenciartalmánya nők esetében:  $72\text{--}520$  mU/l ( $\text{mIU/l} = 21,2 \times \text{ng/ml}$ ).



A két PRL-értékből visszanyerési%-ot [ $\% = (\text{PRL PEG-kezelés után mU/l} / \text{PRL PEG kezelés előtt mU/l}) \times 100$ ] számoltunk. MPRLs-nak minősítettük azokat a szérumokat, amelyekben a mért összes PRL-nak legalább 60%-át a MPRL (visszanyerés: < 40%) tette ki. A tHPRL csoportba a > 40%-os visszanyerési értékkel rendelkező szérumokat soroltuk. Ezt a cut-off értéket részben a saját betegeinken tapasztalt klinikai jelekre, részben korábbi irodalmi adatokra támaszkodva határoztuk meg.

## A makroprolaktinra történő szűrés klinikai validitásának megállapítása

A klinikai validitás megállapításának céljából elemeztük a két csoportban (MPRLs és tHPRL) a képalkotó (MRI) leleteket, a hyperprolactinaemia vezető tüneteit (galactorrhoea, infertilitás, amenorrhoea), valamint a hyperprolactinaemiával járó egyéb tüneteket, illetve tünetcsoportokat (fejfájás, acné, hirsutismus, alopecia, PCOS).

Munkánk retrospektív jellege miatt MRI-lelethez összesen 120 esetben jutottunk. Egyéb klinikai adatokhoz, mint a galactorrhoea (n = 208), infertilitás (n = 128), amenorrhoea (n = 173), fejfájás (n = 189) és a hyperandrogenizmussal járó kórképek közül az acné, hirsutismus, alopecia (n = 220), PCOS (n = 207) hiánya vagy fennállta, szintén nem minden esetben jutottunk hozzá. A ciklusrendellenességekkel és infertilitási problémával jelentkezők köréből az antikoncipienst szedőket (n = 56) és a menopausában lévő (n = 25) nőket kizártuk. Ezért a fenti, zárójelben feltüntetett számoknak megfelelően változik az összes vizsgált esetszám.

## A statisztikai analízis módszere

Eredményeinket a Statistica for Windows programcsomag segítségével, 95%-os konfidenciaintervallumnál elemeztük. Alkalmazott módszerek: varianciaanalízis (ANOVA), t-próba,  $\chi^2$ -próba, hisztogram, átlag  $\pm$  standard deviáció ( $\pm$  S.D.) gyakoriság-számolás.

## Eredmények

### A macroprolactinaemia gyakorisága, jellemzői

A betegek PRL-szintjének átlagát PEG-kezelés előtt és után az 1. táblázat foglalja össze. Macroprolactinaemiát (MPRLs) összesen 23%-ban találtunk. Az egymintás t-próba szignifikáns eltérést mutatott a MPRLs csoportban a PRL-szintekben a PEG-kezelést követően és erősen szignifikáns eltérést találtunk a visszanyerési %-okban is a két csoport (tHPRL vs. MPRLs) között (ANOVA). Amikor a visszanyerési %-ok hisztogramját elemeztük, kiderült, hogy az enyhén emelkedett (520–700 mU/l) PRL-tartalmú szérumok (2. ábra A) eloszlása közel normális, míg a magas (> 700 mU/l) PRL-szintű eseteké (2. ábra B) bimodális eloszlást mutat, tehát ez utóbbi populáció két csoportra osztható.

Elemeztük eredményeinket az egyes irodalmi adatok (18, 26) alapján a PEG precipitációs módszerrel kétesnek ítélt (visszanyerés: 40–60%) tartományban is, a 254 esetből 27 beteg (11%) eredménye tartozott ebbe a tartományba. A hyperprolactinaemiával járó releváns klinikai tünetek és képalkotó

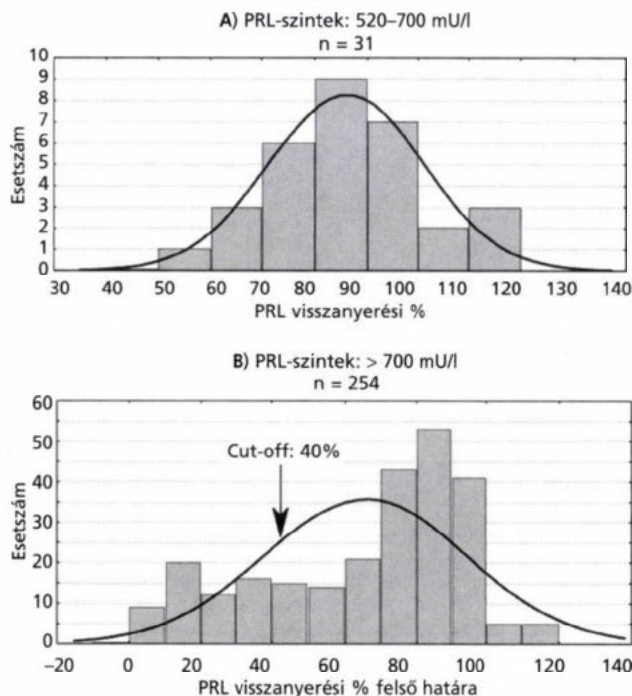
1. táblázat: A PEG-kezelés hatása a szérum prolactin-szintekre (n = 284)

Beteg csoportok	PRL a natív szérumban (mIU/l)	PRL szint PEG kezelés után (mIU/l)	Visszanyerési % (Átlag $\pm$ S.D.)
MPRLs (n = 59)	1868 $\pm$ 1160	357 $\pm$ 196**	22 $\pm$ 11
tHPRL (n=195)	1300 $\pm$ 1315	1031 $\pm$ 1078	81 $\pm$ 21***

\*\* p < 0,001 egymintás t-próba

\*\*\* p < 0,001 vs. MPRLs (ANOVA)

MPRLs = macroprolactinaemiás; tHPRL = tényleges hyperprolactinaemiás



2. ábra: A visszanyerési %-ok hisztogramja enyhén emelkedett (A) és magas (B) PRL-szintek esetén

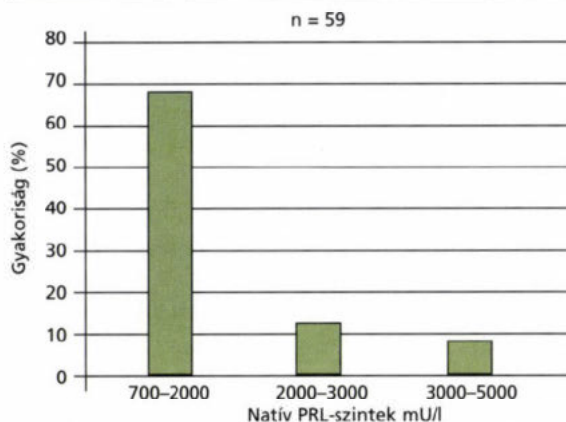
otó vizsgálatok eredményei 20–33%-os gyakorisággal bizonyultak pozitívnak, ezért ezeket a betegeket is a tényleges hyperprolactinaemiás csoportba soroltuk. A részletes adatokat itt nem közöljük.

Megvizsgáltuk az MPRLs csoportban a natív (PEG kezelés előtti) szérumszinteket (3. ábra). A 700–5000 mU/l PRL-szintek között előfordult macroprolactinaemia, viszont ennek gyakorisága a PRL-szint növekedésével jelentősen lecsökkent. Zömük (70%, n = 36) a 700–2000 mU/l PRL intervallumba tartozott.

### A macroprolactin-szűrés klinikai validitása

A koponya és hypophysis MRI-vizsgálatok eredményeit a 2. táblázat foglalja össze. Szignifikánsan (p < 0,01) több esetben (35,4%) találtunk pozitív MRI-leletet a tHPRL-csoportban, mint a MPRLs-csoportban (9,8%). Az utóbbi esetben csak microadenoma fordult elő, míg macroadenoma, vagy egyéb, súlyosabb, a hypothalamo-hypophysealis régiót érintő tágfoglaló folyamat nem volt észlelhető.





3. ábra: A macroprolactinaemiás esetek natív prolaktinszintjének megoszlása

2. táblázat: MRI során észlelt morfológiai eltérések a magas prolaktinszintű betegekben

Koponya és hypophysis MRI-lelet	MPRLs (n = 41)		tHPRL (n = 79)	
	n	%	n	%
Negatív	37	90	51	64**
Microadenoma	4	10	25	32** <sup>1</sup>
Egyéb eltérés (meningeoma, craniopharingeoma, Rathke-tasak cysta)	0	0	3	4
Az összes MRI eltérés	4	10	28	36**

\*\*  $\chi^2$ -teszt: szignifikáns ( $p < 0,01$ ) különbség a tHPRL és a MPRL csoportok között

<sup>1</sup> Két betegben a tHPRL mellett MPRLs is volt

MPRLs = macroprolactinaemia; tHPRL = tényleges hyperprolactinaemia

A hyperprolactinaemia vezető tüneteit elemezve (3. táblázat), szignifikánsan ( $p < 0,02$ ) magasabb számban fordult elő galactorrhoea és infertilitás a tHPRL-ás esetekben. Az amenorrhoea előfordulása kétszer nagyobb volt (6%, 8/141) tHPRL-ben, mint a MPRLs-ben (3%, 1/32), de ez az eltérés csak tendenciózus, és nem szignifikáns. Egyéb vérzési rendellenesség, mint raromenorrhoea a MPRLs csoportban 50%-ban (8/16), a tHPRL-s esetekben 33%-ban (20/60) fordult elő.

A hyperprolactinaemiával együtt előforduló egyéb, gyakori klinikai tünetegyüttesek (fejfájás, hyperandrogenizmussal társuló tünetek: acne, hirsutismus, alopecia, PCOS) tekintetében a két csoport között szignifikáns eltérés egyik esetben sem volt bizonyítható (4. táblázat). Csak tendencia mutatkozott arra nézve, hogy a fejfájás és a hyperandrogenizmussal járó kórképek valamivel gyakrabban fordultak elő a tHPRL-s csoportban.

Figyelemre méltó, hogy az 59 MPRLs nőbeteg közül 9 esetében (15,3%) a PEG precipitációt követően is, a biológiailag aktív PRL-szint a referenciaérték felett maradt. Ezeknek a betegnek a MPRLs-án kívül tHPRL-ja is volt. Ezen 9 betegből 8-nak voltak ismeretek a klinikai és képalkotó adatai. Ezeket foglaltuk össze az 5. táblázatban. Nyolcból öt esetben (4-8. eset) vagy az ösztrogéntartalmú gyógyszer szedése,

3. táblázat: A hyperprolactinaemia vezető tüneteinek előfordulása a két csoportban

Beteg-csoport	Galactorrhoea (n = 208)		Infertilitás (n = 128)		Amenorrhoea (n = 173)	
	igen	nem	igen	nem	igen	nem
MPRL						
n	2	44	4	19	1	31
%	4		17		3	
tHPRL						
n	31	131	46	59	8	133
%	19*		44*		6	

\* Szignifikáns ( $p < 0,02$ ) eltérés a MPRLs betegtől ( $\chi^2$ -teszt)

MPRL = macroprolactin; tHPRL = tényleges hyperprolactinaemia; MPRLs = macroprolactinaemia

4. táblázat: Hyperprolactinaemiával együtt előforduló tünetegyüttesek előfordulása a két csoportban

Beteg-csoport	Acne, hirsutismus					
	fejfájás (n = 189)		alopecia (n = 220)		PCOS (n = 173)	
	igen	nem	igen	nem	igen	nem
MPRLs						
n	6	29	4	32	2	47
%	17		11		4,5	31
tHPRL						
n	38 <sup>1</sup>	116	31 <sup>2</sup>	153	17 <sup>3</sup>	141
%	25*		17*		12	

\*PCOS: polycystás ovarium szindróma; <sup>1</sup> Három; <sup>2</sup> kettő; <sup>3</sup> egy közülük MPRLs is

MPRLs = macroprolactinaemia; tHPRL = tényleges hyperprolactinaemia;

vagy a hyperandrogenizmussal járó kórkép megmagyarázhatja a szekunder módon emelkedett biológiai-aktív PRL-szintet. A többi három eset viszont arra hívja fel a figyelmet, hogy a MPRLs jelenléte nem zárja ki a biológiailag aktív tHPRL-t. Kiemelendő, hogy kettőnek közülük microadenomája is igazolódott, emiatt bromocriptin terápiában részesültek.

### Az életkor és a macroprolactinaemia összefüggése

A nőket három korcsoportra osztva vizsgáltuk a MPRLs előfordulási gyakoriságát (6. táblázat). Megállapítható, hogy az MPRLs előfordulása szignifikánsan növekszik a kor előrehaladtával. A legfiatalabb (< 30 év) nők PRL visszanyerési%-a szignifikánsan magasabb az idősebb (> 45 év) korcsoport értékeihez képest. A nem parametrikus elemzés során azt találtuk, hogy az MPRLs szignifikánsan ritkábban fordult elő a legfiatalabbak körében.

### Megbeszélés

A tanulmányunkban vizsgált konzektív szérumok (n = 1571) közül 254 esetben találtunk > 700 mU/l PRL-értékű mintát (18%). Ez jól reprezentálja az átlagos, nem endokrin centrumban történő vizsgálat-



5. táblázat: A hyperprolactinaemia és macroprolactinaemia egyidejű előfordulásakor megfigyelhető jellegzetes paraméterek

Beteg	Kor (év)	Kezdeti klinikai adatok	PRL-szint a PEG-kezelés előtt (mIU/l)	PRL-szint a PEG-kezelés után (mIU/l)	Visszanyerési %	Koponya MRI	Szedett gyógyszer
1.	22	raromenorrhoea, diszkomfort érzés az emlőben	2838	1002	35	microadenoma	bromocriptin
2.	43	szabályos menses, fejfájás	2194	570	26	microadenoma	bromocriptin
3.	54	fejfájás, uterusexstirpatio	6153	898	15	negatív	bromocriptin
4.	28	alopecia, hirsutismus, raromenorrhoea, infertilitás	1652	662	40	negatív	bromocriptin
5.	28	oligomenorrhoea, infertilitás	6006	706	12	negatív	ösztrogén
6.	24	acne, alopecia raromenorrhoea	2228	780	35	negatív	ösztrogén
7.	31	raromenorrhoea, galactorrhoea	2000	800	40	negatív	ösztrogén
8.	25	PCOS, oligomenorrhoea	1546	550	38	negatív	-

PCOS = polycystás ovarium szindróma; PRL = prolaktin; PEG = polietilén-glikol

6. táblázat: A macroprolactinaemia előfordulása az életkor függvényében

Korcsoportok (átlag ± SD)	Esetszám	PRL-szint a PEG kezelés előtt (mIU/l)	PRL-szint a PEG kezelés után (mIU/l)	Visszanyerési %	MPRLs n (%)
< 30 év (25 ± 4 év)	146	1400 ± 1483	940 ± 1178	71 ± 28*	24 16%**
30-45 év (36 ± 6 év)	72	1492 ± 979	843 ± 676	66 ± 35	20 28%
> 45 év (52 ± 6 év)	36	1437 ± 1079	665 ± 592	54 ± 35	15 42%

\* Szignifikáns ( $p < 0,05$ ) eltérés a > 45 éves csoporttól \*\* Szignifikáns ( $p < 0,05$ ) eltérés a két másik csoporttól  
PRL = prolaktin; PEG = polietilén-glikol; MPRLs = macroprolactinaemia

kérési indikációkat, ahol a nőknél változatos panaszok miatt történik a PRL-meghatározása, beleértve a közismerten PRL-szintet emelő gyógyszert szedő betegek vizsgálatát is. Egyrészt ez is magyarázza, hogy egy hasonló tanulmányban (26) a rutin vizsgálatra érkező szérumok között csak 7%-ban találtak 700 mU/l PRL-értéknél magasabb szintű mintát. Az eltérés másik oka az lehet, hogy Leslie és mtsai az MPRL-t kevésbé mérő (DELFA, Wallac) módszert alkalmazták, míg magunk a makroprolaktin molekulát nagy érzékenységgel kimutató ECLIA (Roche) módszert. Ennek ellenére macroprolactinaemiát az irodalmi adatokhoz hasonló gyakorisággal (26%-ban és 23%) tapasztaltunk (9, 18, 26, 34).

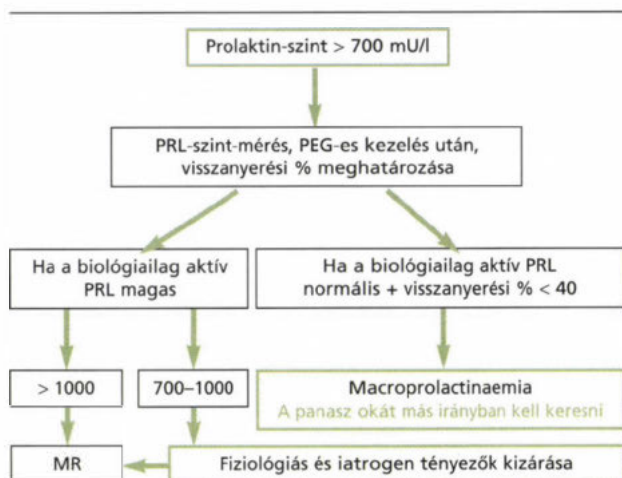
Vizsgálatunk kezdetén a referenciaérték (520 mU/l) fölé és a 700 mU/l alá eső szérumokat is megvizsgáltuk. Mivel ezek közül egy esetben sem találtunk MPRL-t, ezért a továbbiakban csak a > 700 mU/l PRL-értékű szérumoknál végeztünk PEG-kezelést (32, 33). A visszanyerési % cut-off értékét az irodalmi adatokkal megegyezően 40%-ban határoztuk meg.

Minden laboratóriumi módszernek ki kell állnia a klinikai validitás próbáját. Az a tény, hogy a MPRL csoportban szignifikánsan ritkábban fordultak elő a hyperprolactinaemia vezető tünetei, mint a galactorrho-

ea és infertilitás, azt jelzi, hogy a PEG-es módszer ezzel a cut-off értékkel valóban megfelelően különíti el a biológiailag aktív frakciót az inaktívtól. Ez felveti a kérdést, hogy valóban minden magas PRL esetén indokolt-e a macroprolactinaemia kizárása, vagy hagyatkozunk a kezelőorvos judiciumára, aki a klinikai képbe nem illő eredmény esetén kérhetné a PEG precipitáció elvégzését a laboratóriumtól. Gyakorlati tapasztalatunk szerint a klinikus általában kóros értéket vár, azt könnyebben elfogadja. A menstruációs zavar, hirsutismus, infertilitás olyan, gyakori klinikai tünetegyüttes, amit a hyperprolactinaemia következményének lehet tekinteni, ezért célszerű minden magas PRL-szint esetében elvégezni a laboratóriumban a macroprolactinaemia kizárását (3, 5, 7, 10, 18, 19, 26, 29, 33, 38).

Megállapíthatjuk, hogy eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban vannak, erre alapozva a 4. ábrában foglaltunk össze egy kivizsgálási stratégiát. Ennek alkalmazását javasoljuk minden olyan laboratóriumban, ahol a PRL-meghatározás módszert nem zavarja a PEG. Amelyik módszerhez nem alkalmazható (MEIA, Abbott, Immuno I., Chiron ACS:180 Bayer) a PEG-szeparáció, ott ultrafiltrációs módszer javasolt (5, 11). Ennek az algoritmusnak az érvényesítése költségkímélés szempontjából is fon-





4. ábra: A macroprolactinaemia és a tényleges hyperprolactinaemia differenciálásának algoritmusja  
PRL = prolaktin; PEG = polietilén-glikol

tos, hiszen alkalmazásával további felesleges és költséges képalkotó vizsgálat (MRI) elvégzése, és indokolatlan kezelés (bromocriptin) megkezdése előzhető meg a klinikai gyakorlatban.

Külön figyelmet érdemel ezek közül a tévesen magas PRL-szint miatt indikált MRI-vizsgálatkor incidentálisan felfedett, tévesen prolactinomának tartható microadenoma (8, 15, 38), amely hosszas és felesleges kezelést indukálhat, nem beszélve a beteg pszichésen terhelő, iatrogén módon kialakított betegségudatról. Irodalmi adatok szerint a képalkotó eljárásokkal incidentalomaként felfedett microadenoma gyakorisága közel 10% (18), ezt macroprolactinaemiás esetekben magunk is hasonló (9,8%) gyakorisággal tapasztaltuk. Ez is igazolja, hogy ha az MPRLs-ra fény derül a laboratóriumban, akkor a klinikai panaszok okát nem feltétlenül a hypothalamo-hypophysealis irányban kell tovább keresni.

Az enyhén emelkedett PRL-szinttel járó tényleges hyperprolactinaemiák esetében is elsősorban az egyéb fiziológiás ingereket (alvás utáni periódus, étkezés, stressz, luteális fázis, terhesség), mint PRL-szintet fokozó preanalitikai hibát kell kizárni, és ezután kell lépni a képalkotó technikák irányába. Mindezekon kívül fontos figyelni a PRL-elválasztást fokozó klinikai állapotokra (hypothyreosis, hyperandrogenismus), valamint a gyógyszer (ösztogének, dopaminantagonista szerek, antidepresszánsok) által okozott szekunder hyperprolactinaemiákra.

Eredményeink felvetik, hogy az igazolt, gyógyszeresen kezelt prolactinomás beteg gondozása során is hasznos lehet a makroprolaktin mérése, amit két betegünk példája is illusztrál. A bromocriptin kezelés mellett is kifejezetten magas PRL-szint dóziszemelést vagy gyógyszerelváltást, esetleg MRI kontrollt indokol. Viszont ha a gondozó orvos látja, hogy a biológiailag aktív frakció csak mérsékelten emelkedett (5. táblázat), akkor nem tesz szükségtelen lépéseket. Annak eldöntése, hogy a bromocriptin kezelés során miként alakul az MPRL szintje, további longitudinális vizsgálatokat kíván a jövőben.

Az eddigi irodalmi adatok közül még csak egy szerző (37) említi a macroprolactinaemia és a valós hyperprolactinaemia együttes előfordulását. Saját MPRLs-ás betegeinknél ezt 15%-ban tapasztaltuk. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a PRL leleteket mindenkor a PEG precipitációs módszert követő szérumszint, a visszanyerési %, és a klinikum ismeretével együtt kell értékelni. A macroprolactinaemia diagnózisa csak akkor mondható ki, ha a PEG-kezelést követő szérumszint a referencia értéktartományba esik.

Az eddigi irodalmi adatokban nem ismert vagy nem hangsúlyozott az a megfigyelésünk, hogy az MPRL előfordulása növekszik a kor előrehaladtával. Ez magyarázható az életkorral párhuzamosan megnövekvő autoimmun susceptibilitással. Ezenkívül további vizsgálatot igényel, hogy a 40 év feletti MPRL-es betegeknél egyéb autoimmun markerek (Rf, ANA, TPO-Ab) fokozott mértékben fordulnak-e elő (2, 7, 23, 24, 28, 30, 38).

Az irodalomban több szerző foglalkozik a terhesség alatt észlelhető MPRLs gyakoriságával, köztük magyar szerzők is foglalkoznak e témával (20). Mindezen adatok bővülése mellett, ugyancsak vizsgálatot igényel annak eldöntése, hogy az idősebb korban jelentkező MPRLs összefügg-e a terhességek számával, a szoptatás idejével, antikoncepció szedésének időtartamával, mivel mindezen állapotok felvetik a tartósan magas PRL targeting szerepét (17, 21, 29).

## Következtetések

Vizsgálataink, valamint az irodalmi adatok alapján a következő megállapításokat tehetjük:

Amennyiben a laboratóriumban alkalmazott immuno-assay módszer nem mutat interakciót a polietilén glikollal, akkor a PEG-es precipitáció elvégzése a gyakorlatban 700 mU/l feletti natív PRL szint esetén ajánlott. Ebben a mérési tartományban az esetek egynegyedében (23%) számíthatunk MPRL miatt álmagas (biológiailag inaktív) PRL-értékre, ezért ennek kiszűrését a laboratóriumban kell elvégezni.

A releváns makroprolaktinszint melletti magas biológiailag aktív PRL-szintek 15,3%-ban fordultak elő. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy az MPRL tényleg nem zárja ki a HPRL-t, ezért a leleteket a visszanyerési százalékkal és a PEG-kezelést követően kapott PRL-szinttel, a klinikummal és képalkotó-eredményekkel együtt kell értékelni.

Nőkben az életkor előrehaladtával jelentősen megnövekszik az MPRL-es esetek száma.

A laboratóriumban MPRL-ra elvégzett szűrés nélkülözhetetlen, mivel megelőzhetjük a felesleges, drága képalkotó vizsgálatok elvégzését, valamint az indokolatlan bromocriptin kezelést.

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozunk, Catomio Csilla asszisztensnőnek, a módszer beállításánál nyújtott áldozatkész munkájáért, dr. Molnár Zoltánnak, a Radiológiai



osztály főorvosának, hogy a képalpító leleteket rendelkezésünkre bocsátotta. A munka részben az OTKA (T035216) támogatásával készült.

**IRODALOM:** 1. Ahlquist, J. A., Fahie-Wilson, M. N., Cameron, J.: Variable detection of macroprolactin: a cause of apparent change in serum prolactin levels. *Clin. Endocrinol.*, 1998, 48, 123-124. – 2. Blanco-Favela, F., Chavez-Rueda, K., Leason-Miranda, A.: Analysis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001, 10, 757-761. – 3. Bonhoff, A., Vuille, J. C., Gomez, F. és mtsai: Identification of macroprolactin in a patient with asymptomatic hyperprolactinemia as a stable PRL-IgG complex. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1995, 103, 252-255. – 4. Cattaneo, F., Kappler, D., Müller, B.: Macroprolactinemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia. *Swiss Med. Wkly.*, 2001, 131, 122-126. – 5. Cattaneo, F. A., Fahie-Wilson, M. N.: Concomitant occurrence of macroprolactin, exercise-induced amenorrhea, and a pituitary lesion: a diagnostic pitfall. Case report. *J. Neurosurg.*, 2001, 95, 334-337. – 6. Cavaco, B., Leite, V., Santos, M. A. és mtsai: Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 2342-2346. – 7. Cavaco, B., Prazeres, S., Santos, M. A. és mtsai: Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J. Endocrinol. Invest.*, 1999, 22, 203-208. – 8. Chanson, P., Daujat, F., Young, J., és mtsai: Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 3009-3015. – 9. Fahie-Wilson, M. N., Brunson, P., Surrey, J. és mtsai: Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 1993-1995. – 10. Fahie-Wilson, M. N., Soule, S. G.: Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann. Clin. Biochem.*, 1997, 34, 252-258. – 11. Fahie-Wilson, M. N.: Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 2022-2023. – 12. Gláz, E.: Prolactin. Prolactinoma és hyperprolactinaemiás állapotok In A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Szerk.: Leőwey A. Medicina, Budapest. 2001. 161-171. old. – 13. Gerendai I., Kovács K., Horváth É. és mtsai: Hypothalamus-hypophysis rendszer. In A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Szerk.: Leőwey A. Medicina, Budapest. 2001. 140-142. – 14. Gilson, G., Schmit, P., Thix, J. és mtsai: Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent. *Clin. Chem.*, 2001, 47, 331-333. – 15. Hall, W. A., Luciano, M. G., Doppmann, J. L. és mtsai: Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 817-820. – 16. Hattori, N., Ikekubo, K., Ishihara, T. és mtsai: A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol.*, 1992, 126, 497-500. – 17. Hattori, N.: The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 586-590. – 18. Hauache, O. M., Rocha, A. J., Maia, A. C. és mtsai: Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin.*

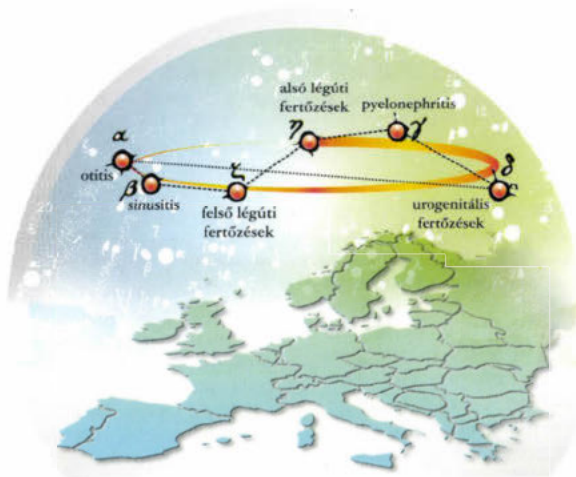
*Endocrinol.*, 2002, 57, 327-331. – 19. Heaney, A., P., Laing, I., Walton, L. és mtsai: Misleading hyperprolactinaemia in pregnancy. *Lancet*, 1999, 353, 720. – 20. Jakab Cs., Tóth M., Varga I. és mtsai: A „macroprolactin” meghatározás klinikai jelentősége hyperprolactinaemiában. *Orv. Hetil.*, 2002, 18, 983. – 21. Jeffcoate, W. J., Pound, N., Sturrock, N. D. és mtsai: Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin. Endocrinol.*, 1996, 45, 299-303. – 22. John, R., McDowell, I. F., Scanlon, M. F. és mtsai: Macroprolactin reactivities in prolactin assays: an issue for clinical laboratories and equipment manufacturers. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 884-885. – 23. Leanos-Miranda, A., Pascoe-Lira, D., Chavez-Rueda, K. A. és mtsai: Detection of macroprolactinemia with the polyethylene glycol precipitation test in systemic lupus erythematosus patients with hyperprolactinemia. *Lupus*, 2001, 10, 340-345. – 24. Leanos-Miranda, A., Chavez-Rueda, K. A., Blanco-Favela, F.: Biologic activity and plasma clearance of prolactin-IgG complex in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 866-875. – 25. Leite, V., Cosby, H., Sobrinho, L. G. és mtsai: Characterization of big big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol.*, 1992, 37, 365-372. – 26. Leslie, H., Courtney, C. H., Bell, P. M. és mtsai: Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 2743-2746. – 27. Li, W., Sustarsic D., Fahie-Wilson M., Vankrieken L. és mtsai: Matrix effect of PEG precipitation in detection of macroprolactin in Immulite and Immulite 2000 prolactin assays. *DPC News & Views*, 2002, Summer, 8-10. – 28. Malarkey, W. B., Jackson, R., Wortsman, J.: Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. *Fertil. Steril.*, 1988, 50, 413-418. – 29. Pascoe-Lira, D., Duran-Reyes, G., Contreras-Hernandez, I. és mtsai: Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.*, 2001, 86, 924-929. – 30. Pontiroli, A. E., Falsetti, L., Bottazo, G.: Clinical, endocrine, roentgenographic, and immune characterization of hyperprolactinemic women. *Int. J. Fertil.*, 1987, 32, 81-85. – 31. Sanchez-Eixeres, M. R., Mauri, M., Alfayate, R. és mtsai: Prevalence of macroprolactin detected by Elecsys 2010. *Horm. Res.*, 2001, 56, 87-92. – 32. Sapin, R., Gasser, F., Grucker, D.: Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin. Chim. Acta*, 2002, 316, 33-41. – 33. Sapin, R., Gasser, J., Fischbach, E. és mtsai: Macroprolactin detection: a new approach. *Ann. Biol. Clin.*, 2000, 58, 729-734. – 34. Schiettecatte, J., De Schepper, J., Velkeniers, B. és mtsai: Rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin G complexes by immunoprecipitation with anti-human IgG-agarose. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, 39, 1244-1248. – 35. Schneider, W., Marcovitz, S., Al-Shammari, S. és mtsai: Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin. Biochem.*, 2001, 34, 469-473. – 36. Smith, C. R., Norman, M. R.: Prolactin and growth hormone molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann. Clin. Biochem.*, 1990, 27, 542-550. – 37. Smith, T. P., Abdulwahab, M. S., Fahie-Wilson, M. N. és mtsai: Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 5410-5415. – 38. Vallette-Kasic, S., Morange-Ramos, I., Selim, A. és mtsai: Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 581-588.

(Toldy Erzsébet dr., Szombathely, Markusovszky u. 3. 9700  
e-mail: salamon7@elender.hu)

A Plusz, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére

Telefon: (06-20) 934-9449

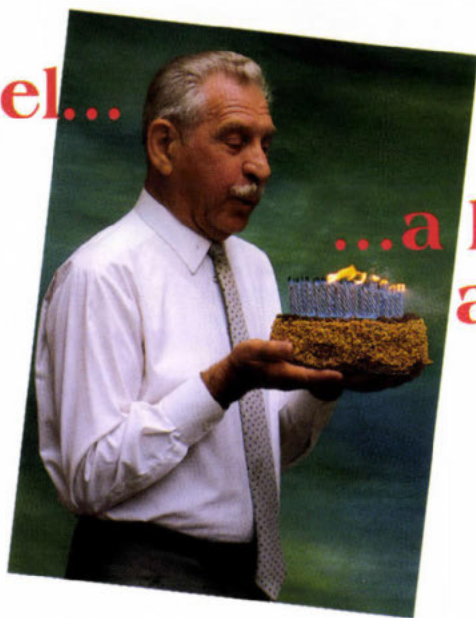




**Suprax<sup>®</sup>**  
*c e f i x i m* 200 mg filmtabletta – 100 mg/5ml szuszpenzió

**Európa kedvelt  
 cephalosporinja**

**Fújja el...**



**...a krónikus bronchitis  
 akut exacerbációját!**

•  
 kiemelkedő aktivitás a *Haemophilus influenzae* ellen

•  
 gyógyszerinterakció nem ismert

•  
 napi egyszeri adagolás



**RICHTER GEDEON RT.**

**Fujisawa**

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



## Öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómája

Kákósy Tibor dr., Németh László dr., Kiss Gábor dr., Martin János dr. és Lászlóffy Marianna dr.

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézete (igazgató: Galgóczy Gábor dr.)

**Bevezetés:** Az öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómáját hazánkban az 1950-es években írták le. Indokoltnak látszott a jelen helyzet feltárása. **Célkitűzés:** A légkalapáccsal és légkőszőrűvel dolgozó öntvénytisztítókön kialakuló kéz-kar vibrációs szindróma klinikai képének tanulmányozása. **Módszer:** 154 beteg vizsgálati adatainak retrospektív elemzése. A vizsgálat 95 főn terjedt ki a felső végtag mindhárom potenciálisan károsodó szervrendszerére (vérkeringés, környéki idegek, csontok és ízületek). **Eredmények:** A kéz-kar vibrációs szindróma gyanúját felvető első panaszok átlagban hetévi expozíció után jelentkeztek. Az objektív kóros eltérések a gyakoriság sorrendjében: artériás keringés: 75 eset (78,9%), környéki idegek: 62 beteg (65,3%), csontok és ízületek: 35 eset (36,8%). A Raynaud-jelenséget – a légkalapács okozta vibrációs terhelés aszimmetrikus voltából adódóan – bal oldali túlsúly jellemezte. Az expozíció befejezése után átlagban 6,5 évvel elvégzett hideg provokációs teszt eredménye alapján a Raynaud-fenomenén csak az esetek egyharmad részében (32,8%) mutatott javulást. A felső végtagok környéki idegrendszerének bántalma 41 esetben a perifériás idegek distal felé fokozódó károsodása, 21 betegen alagútszindróma (ezen belül 18 betegen mellkaskimeneti szindróma) formájában mutatkozott. A csont-izületi eltérések közül a carpalis régió mészszegény-sége dominált (36 beteg: 37,9%). Arthrosis a felső végtagok ízületeiben 12 esetben (12,6%) fordult elő, aszeptikus necrosis egyetlen esetben sem. A cervicalis VII. csigolya processus spinosusának fáradásos törése egy betegen került észlelésre. **Következtetések:** Az öntvénytisztítás egyike a legveszélyesebb kéz-kar vibrációs expozícióknak. A klinikai képet elsősorban a lágyrészek eltérései dominálják, ezért az időszakos orvosi vizsgálatok során a radiológiai vizsgálat az esetek többségében mellőzhető. A prevenció legfőbb lehetősége a napi expozíció idejének rövidítése.

**Hand-arm vibration syndrome of the foundry workers.** *Introduction:* The hand-arm vibration syndrome of the foundry workers using chipping hammers and grinders were analysed in Hungary last in 1950th-s years. Therefore it seemed necessary to consider the present situation of the disease. *Aim:* To study of the signs of the hand-arm vibration syndrome of the foundry workers using chipping hammers and grinders. *Method:* Retrospective analysis of the clinical findings of 154 foundry workers using chipping hammers and grinders. The examination included the vascular, neurological and musculoskeletal systems of the upper extremities in 95 patients. *Results:* The first symptoms referring to hand-arm vibration syndrome appeared on the average after seven years exposure. The signs of the 95 patients were as follows: vascular disorders: 75 cases (78,9%), peripheral neurologic lesion: 62 cases (65,3%), osteoarticular damage: 35 patients (36,8%). The Raynaud's phenomenon developed more commonly on the left than the right hand. The rate of the improvement of the Raynaud's phenomenon on the average 6,5 years after the cessation of the exposure on the basis of the result of the cold provocation test was 32,8%. Lesion of the peripheral nerves of the upper limbs, mostly of distal type was experienced in 41, whereas tunnel syndromes of the upper extremities in 21 cases. The most common amongst the latter (18 cases) was the thoracic outlet syndrome. Osteoporosis of the carpal bones was detected in 36 patients (37,9%), but osteoarthrosis of the joints of the upper limbs in 12 cases (12,6%). There was no aseptic necrosis of the bones. Fatigue fracture of the spinous process of the cervical VII vertebra occurred in one single case. *Conclusions:* Using chipping hammers and grinders in foundry is one of the most dangerous hand-arm vibration exposure in Hungary. The most frequent signs are the vascular and neurological lesions. Due to relatively rare occurrence of osteoarticular damages X-ray examinations are not necessary during periodical medical follow up. The most effective possibility of the prevention is the diminishing of the daily exposure time.

**Key words:** Hand-arm vibration syndrome, chipping hammer, grinder, foundry

**Kulcsszavak:** öntvénytisztítás, kéz-kar vibrációs szindróma

Az öntvénytisztítás folyamata – egyéb foglalkozás-egészségügyi vonatkozásain (por- és zajhatás) kívül – klasszikus kéz-kar vibrációs expozíció. Öntvény-

tisztító populációban kéz-kar vibrációs szindróma kialakulását Teleky már 1925-ben leírta (25). Hazánkban is elsőként az öntvénytisztítók kéz-kar vib-



rációs szindrómájával foglalkozott az 1950-es években *Magos és munkacsoportja* (16–18). Megállapították, hogy a kéz-kar vibrációs expozíció veszélyes formájáról van szó: négyéves expozíció után az öntvénytisztítók 90 százaléka panaszkodott Raynaud-fenomen kifejlődéséről (17, 18). Az osteoarticularis elváltozásokat illetően *Lélek és Magos* 50 öntvénytisztító 48%-ában cystákat figyelt meg a kéztőcsontokban, a könyökben pedig 5 esetben arthrosist, 4 esetben olecranon-tüskét (16). A környéki idegrendszer szisztematikus vizsgálata nem történt meg.

Vizsgálataik óta közel fél évszázad telt el. Indokoltnak látszik ezért tanulmány tárgyává tenni, hogy:

1. csökkent-e azóta ennek az expozíciónak a veszélyessége?

2. az azóta részletesen vizsgált neurológiai eltéréseket is figyelembe véve mi jellemzi az öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómájának klinikai képét?

## Vizsgálati alanyok és módszerek

*A munkafolyamat.* Az öntvénytisztító a formából kivett öntvényről a rásült homokot és egyéb egyenetlenségeket távolítja el légkalapács (1. ábra) és légköszörű (2. ábra) segítségével. Előbbi fogantyúját a jobbkezes öntvénytisztító a jobb kezével fogja, míg bal keze a vésőt markolja. Balkezesek esetében fordított a helyzet (1. ábra). Így a szerszám konstrukciója fáradás esetén váltott kézzel végzett munkára is lehetőséget ad. A légköszörű használatakor a kezek helyzete közel azonos (2. ábra). Kisméretű öntvények tisztítását fix köszörűhöz szorítva is lehet végezni (8), de betegünk ilyen jellegű munkát nem végeztek.

*Rezgésexpozíció:* A munkafolyamatban használt légkalapács domináns frekvenciája *Färkkilä és mtsai* (10) szerint 83, *Bovenzi és mtsai* (4) szerint 31,5 és 63 Hz. A rezgés intenzitása az irodalom adatai (1, 22) szerint a szerszám fogantyúján 3 m/sec<sup>2</sup> körül van, vésőjén meghaladja a 240 m/s<sup>2</sup> értéket, a különbség tehát két, sőt *Färkkilä és mtsai* (10) szerint három nagyságrendnyi. A légköszörű domináns frekvenciája 125 Hz (4), rezgéseinek gyorsulása 0,2 és 22 m/s<sup>2</sup> között ingadozik a különböző szerzők (1, 4, 13, 22) mérései szerint.

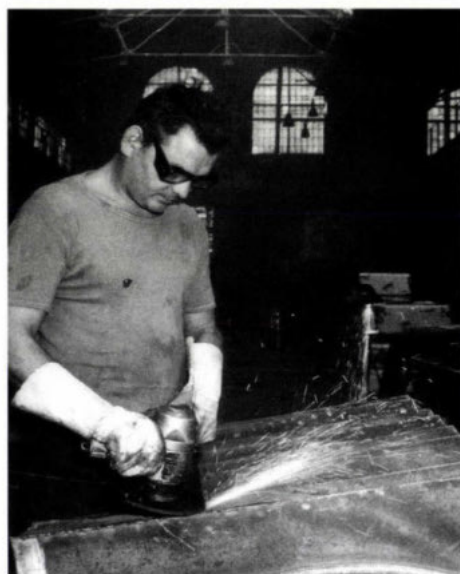
*Intézetünk* mérései a hazánkban használatos légkalapács fogantyúján 1,7, vésőjén 6,4, a különböző típusú légköszörűkön 0,7–8,0 m/s<sup>2</sup> rezgés gyorsulást találtak.

*Klinikai vizsgálatok.* Retrospektív vizsgálataink során az intézetünkben kéz-kar vibrációs szindróma gyanúja miatt vizsgált 200 öntvénytisztító dokumentációját tekintettük át. Közülük 46 beteg az öntvénytisztításon kívül más kéz-kar vibrációs expozíciót jelentő munkakörben is dolgozott, őket a részletes statisztikai értékelésből kihagytuk. Az öntvénytisztítókra jellemző klinikai kép sajátosságainak elemzésekor a maradék 154 öntvénytisztító közül is csak azon 95 egyén vizsgálati adatait vettük figyelembe, akik egy üzemben, azonos körülmények között és azonos eszközökkel dolgoztak, valamint mind a három, a kéz-kar vibrációs expozíció által potenciálisan károsodó szervrendszer (keringés, környéki idegek, csontok és ízületek) irányában vizsgálatra kerültek. Más adatok értékelésekor – ahol a kivizsgálás teljessége vagy az expozíció tisztasága nem volt

**Rövidítések:** ENG = elektroneurográfia; TOS = mellkaskimeneti szindróma (thoracic outlet syndrome)



1. ábra: Öntvénytisztító munkás légkalapáccsal



2. ábra: Öntvénytisztító munkás légköszörűvel

lényeges, de kívánatos volt a minél nagyobb esetszám – azonban a kihagyott eseteket is figyelembe vettük. Az esetszámok eltérő volta miatt minden adat mellett feltüntetjük azt, hogy hány eset elemzése alapján születtek.

A vizsgálatok módszere: foglalkozási és betegségi anamnézis, belgyógyászati fizikális vizsgálat, hidegprovokációs teszt, Allen-teszt (Doppler-áramlásmérővel), systolés nyomás mérése a kezujjakban (szintén Doppler-eszköz segítségével) hidegprovokáció előtt és után, klinikai neurológiai és ENG-vizsgálat, radiológiai vizsgálat a carpalis régióról és a nyaki gerincről, panasz és/vagy fizikális eltérés esetén a könyök és vállízületről is.

A vizsgált férfiak átlagos életkora  $37,5 \pm 9,7$  (24–56), expozíciós ideje  $9,0 \pm 7,3$  (1–30) év volt (nők számára hazánkban e munkakör tilalmazott). A teljes (200 fős) populációból 123 dohányzott, 73 napi alkoholfogyasztó volt.

A prognózis tanulmányozása céljából 67 – Raynaud-fenomenben szenvedő – öntvénytisztítót átlagban 6,5



(1–12) évvel az expozícióból való kiemelés után kontrollvizsgálatra rendeltünk vissza. Állapotuk alakulását elsősorban a hidegprovokációs teszt eredménye alapján bíráltuk el, amelyet 30 esetben a felső végtagok Doppler-vizsgálatának eredményével vetettünk össze. A neurológiai státusz kontrollvizsgálatát 9 betegen, a csuklótájéki radiológiai ellenőrzését 19 esetben végeztük el.

## Eredmények

**Panaszok.** A teljes (200 fős) populációból 119 beteg (56,5%) panaszolt Raynaud-fenoményt. Ennek lokalizációja oldal szerint – a panaszok alapján – a következő volt: kétoldali 75 esetben (63,0%), bal oldali 29 esetben (24,4%), jobb oldali 15 esetben (12,6%). Bal oldali túlsúly állapítható meg tehát, a kétoldali esetek nagy része is bal oldalról indult ki. A csak légkalapáccsal dolgozók (33 fő) körében izolált jobb oldali lokalizáció nem fordult elő.

35 betegnek kizárólagosan (a Raynaud-phaenomen panaszolók nagy részének pedig ahhoz csatlakozóan) egyéb felső végtagi panaszai (a kezek fokozott hidegérzékenysége, szibbadás, fájdalom, izomgyengeség) voltak, túlnyomóan kétoldali elhelyezkedésben.

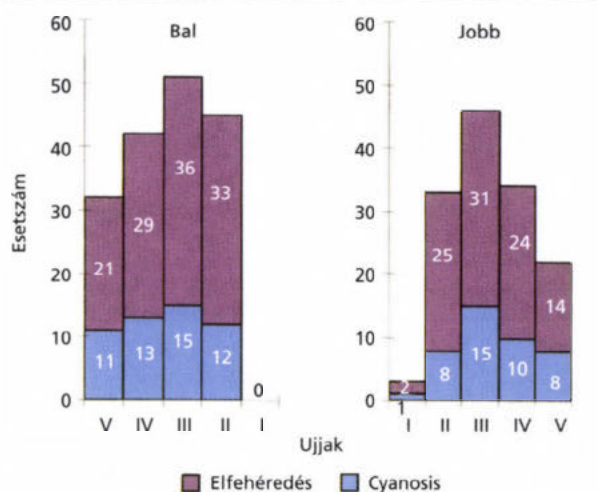
**Latenciaidő.** A felső végtagi panaszok átlagban 7,0 ± 5,7 (1–24) év expozíció után léptek fel.

A latenciaidőt analizáltuk a szerszám típus (1. táblázat) és a testalkat (2. táblázat) függvényében is.

Az 1. táblázatban látható, hogy a panaszok a légkalapáccsal dolgozókon közel feleannyi idő alatt lépnek fel, mint a légköszörűvel tevékenykedőkön. Érdekes a mellékállásban dolgozók igen alacsony latenciaideje.

A 2. táblázatból kitűnik, hogy a latenciaidő legrövidebb az astheniás, leghosszabb a piknikus alkatúak esetében. 9 évet meghaladó expozíción felül az astheniások között panaszmentes egyén nem volt.

**Objektív eltérések. Érrendszer.** A hidegprovokációs teszt a 119 Raynaud-fenoményt panaszoló esetből



3. ábra: A Raynaud-fenomén lokalizációja öntvénytisztítókön a hidegprovokációs teszt alapján (n = 81)

108 esetben (90,7%) igazolta a vasospasticus rohamok fennállását. A lokalizáció pontos feljegyzése 81 esetben történt meg, ennek összesített képét a 3. ábrán mutatjuk be. A panaszokhoz hasonlóan itt is a bal oldal, továbbá a kéz radialis részének dominanciája látható.

Doppler-vizsgálat a felső végtagokon 51 esetben történt. Occlusiv érelváltozásra utaló Allen-tesztet 12 betegen (a vizsgált esetek 23,1%-ában) találtunk, 5 esetben a tenyéri ívek területén, 7 esetben ettől distalisán. Az ujjakban mért systoles nyomás további 13 betegen maradt el legalább 40 Hgmm-rel a szisztémás (az arteria brachialisban mért) nyomástól. Vállövi artériás kompressziót (elevációs teszt útján) mindössze egy esetben tudtunk kimutatni. A lelet 13 esetben negatív volt, 12 betegen határértéknek megfelelő (20–40 Hgmm nyomásgradiens) systoles nyomásértékek voltak mérhetőek az ujjakban.

**Környéki idegrendszer.** Klinikai neurológiai és elektrofiziológiai (ENG) vizsgálat 97 esetben történt a felső végtagokon. Eltérés 62 betegen (a vizsgált esetek 63,9%-ában) mutatkozott a 3. táblázatban demonstrált megoszlásban és a 4. táblázatban bemutatott lokalizációban. Leggyakrabban (a károsodott esetek 66,1%-ában) a felső végtagok idegelemeinek diffúz – többségében bilaterális és distalis típusú – károsodása (felső végtagi neuropathia) volt kimutatható. A körülírt idegkárosodások közül messze a – szintén bilaterális dominanciájú – plexus brachialis sérülésére utaló kép dominált, carpalis és cubitalis alagút szindrómára utaló lelet csak elvétve fordult elő.

**Csont-ízületi rendszer.** A valamennyi esetben elkészült csuklótájéki röntgenfelvétel 41 betegen (20,5%) mutatott eltérést az 5. táblázatban részletezett formákban, súlylall kétoldali elhelyezkedésben. A mészszegénység dominált tehát (36 eset, a pozitív esetek 87,8%-a). Ezenkívül 5 betegen arthrosis volt megfigyelhető, aszeptikus necrosis egyetlen esetben sem.

A 48 esetben készített könyökfelvételen 16 alkalommal volt található eltérés a 6. táblázatban összefoglalt formákban. 5 betegen (3 esetben enyhe) arthrosis, 8 esetben epicondyluskörnyéki meszesedés

1. táblázat: A panaszok latenciaideje az expozíció függvényében (n = 97)

Expozíció	Esetszám	Latenciaidő (év)			
		átlag	SD	minimum	maximum
Légkalapács	25	6,6	5,4	1	19
Légköszörű	5	12,25	10,8	2	24
Mindkettő	61	8,1	5,9	0,5	21
Mellékállás	6	2,7	1,5	1	5

2. táblázat: A panaszok latenciaideje a testalkat függvényében (n = 110)

Expozíció	Esetszám	Latenciaidő (év)			
		átlag	SD	minimum	maximum
Astheniás	55	6,7	5,4	1	9
Athletikus	35	7,7	6,1	0,5	29
Piknikus	20	10,4	7,0	1	21



**3. táblázat:** Az öntvénytisztítók környéki idegrendszeri károsodásának formái (n = 62)

Kórforma	Esetszám	%
Felsővégtagi neuropathia	41	66,1
Alagút-szindróma	21	33,9
Thoracic outlet szindróma	18	29,0
Carpalis alagút szindróma	2	3,2
Cubitalis alagút szindróma	1	1,6

**4. táblázat:** A környéki idegrendszeri kórfelmegoldása (n = 62)

Kórforma	Két- oldali	Jobb oldali	Bal oldali
Felső végtagi neuropathia	25	8	8
Thoracic outlet szindróma	10	6	2
Carpalis alagút szindróma	–	2	–
Cubitalis alagút szindróma	1	–	–

**5. táblázat:** Osteoarticularis eltérések a carpalis régióban (n = 154)

Eltérés	Esetszám	%
Méhszegénység	36	23,4
Arthrosis	5	3,2
Radioulnaris dist.	3	1,9
Radiocarpalis	2	1,3
Azeptikus necrosis	0	–
Nincs	113	73,4

**6. táblázat:** A könyöktájéki radiológiai eltérései (n = 16)

Eltérés	Esetszám
Arthrosis	5
Epycondylustáji meszesedés	8
Egyéb lágyrészesmeszesedés	1
Olecranoncysta	1
Törés utáni állapot	1
Osteochondrosis dissecans	0

ábrázolódott, süllyal jobboldalt. Osteochondrosis dissecans egyetlen esetben sem volt kimutatható.

Válltájéki felvétel – panasz és/vagy fizikális eltérés esetén – 13 betegen készült (3 esetben féloldali lokalizációban). Egy-egy esetben volt megfigyelhető acromioclavicularis, ill. humeroscapularis arthrosis.

A *processus spinosus fáradásos törése* a CVII. csigolyán 154 nyaki gerinc felvételtől egy esetben (0,6%) fordult elő.

Az egyes szervrendszerek károsodásának gyakorisága és kombinált előfordulása a 7. táblázatból olvasható le. Leggyakoribb (78,9%) a vasculatura érintettsége volt, ezt követte a környéki idegrendszer bántalma (65,3%). Viszonylag ritkább (36,8%) az osteoarticularis szisztéma károsodása, különösen izolált formában. Az érintett szervrendszerek számát tekintve leggyakoribb (38,9%) volt két szervrendszer (főként a keringés és a perifériás idegrendszer) együttes érintettsége, de az esetek 20%-ában mindhárom szervrendszer károsodott.

Prognózis. A 8. táblázaton látható, hogy a Raynaud-fenomen – átlagosan 6,5 évvel az expozíció megszűnté után – alig az esetek egyharmadában mutatott ja-

**7. táblázat:** Az egyes szervrendszerek érintettsége a mindhárom szervrendszer irányában vizsgált öntvénytisztítók (n = 95)

Érintett szervrendszer	Esetszám	%
Egyik sem	7	7,8
Érrendszer összesen	75	78,9
Idegrendszer összesen	62	65,3
Csont-ízületi rendszer összesen	35	36,8
Érrendszer izoláltan	20	21,0
Idegrendszer izoláltan	9	9,5
Csont-ízületi rendszer izoláltan	3	3,1
ÉR- és idegrendszer	25	26,3
ÉR- és csont-ízületi rendszer	10	10,5
Ideg- és csont-ízületi rendszer	2	2,1
Mindhárom szervrendszer	19	20,0
Két szervrendszer	37	38,9
Egy szervrendszer	32	33,7

**8. táblázat:** A Raynaud-fenomen prognózisa öntvénytisztítók a hidegprovokációs teszt eredménye alapján (n = 67)

A teszt alakulása	Esetszám	%
Javult	22	32,8
Változatlan	27	40,3
Romlott	18	26,9

**9. táblázat:** A hidegprovokációs teszt és a Doppler-lelet összehasonlítása a keringés dinamikus státusának megítélésében (n = 30)

Hidegprovokáció	Esetszám	Doppler-lelet		
		javult	változatlan	romlott
Javult	22	12	4	2
Változatlan	27	1	3	–
Romlott	18	–	1	7

ulást a *hidegprovokációs teszt* tükrében. A 30 betegen kontrollált *Doppler-lelet* (9. táblázat) már kedvezőbb képet mutatott (javulás az esetek közel felében), és viszonylag jól korrelált a hidegprovokációs teszt eredményével.

A 10 betegen utánvizsgált *neurológiai státus* az esetek felében javult, négy esetben változatlan maradt és egy esetben romlott.

A *carpalis régióról* 19 esetben készült kontrollfelvétel. A kép az esetek többségében (8 beteg) változatlan maradt, regresszió 4, progresszió 7 esetben mutatkozott.

A *dohányzás, az alkoholfogyasztás és az életkor az expozíció kezdetekor* nem gyakorolt értékelhető befolyást a megbetegedés és a klinikai kép alakulására.

## Megbeszélés

Eredményeink – az eltérő vizsgálati metodika miatt – közvetlenül nem hasonlíthatók össze *Magos és mtsai* észleléseivel (16–18). A Raynaud-fenomenre utaló *panaszok* alapján azonban a helyzet *javulást* mutat: az általuk négyévi expozíció után tapasztalt



90%-os előfordulási arány betegeink körében 9 évi expozíció után 56,5%-ra mérséklődött. A hétéves *latenciaidő* alapján az öntvénytisztítás jelenleg is a legveszélyesebb kéz-kar vibrációs expozíció hazánkban. Még nem publikált összehasonlító vizsgálatainkban ugyanis ez a parameter az összes többi vizsgált foglalkozási ágban 10 év felett volt. Az irodalomban olvasható adatokhoz (néhány hónap – 17 év) képest a hétéves *latenciaidő* a középtájon helyezkedik el (1, 5, 23), gyakorlatilag megegyezik a *Harazin és mtsai* által talált 8,8 évvel (12). Az expozíció veszélyességét támasztják alá az irodalomban szereplő rezgésmérési (12, 21) valamint klinikai és epidemiológiai vizsgálatok eredményei is (9, 16, 21).

A pontos *morbiditás* megállapítására vizsgálataink nem alkalmasak, mivel csak panaszos (kéz-kar vibrációs szindrómára gyanús) betegeket vizsgáltunk. *Ermolenko és mtsai* a megbetegedési arányt 31,8%-nak találták (9).

Az 1. táblázat adatai – bár az esetszámok egyes csoportokban alacsonyok – alátámasztják azt a régebbi (klinikai és rezgésmérési adatokon alapuló) irodalmi vélekedést (16, 21), amely szerint az *ütőszerszámok* (légkalapács) lényegesen veszélyesebbek, mint a *forgómechanikájú* eszközök (légköszörű).

Érdekes adat – bár értékelhetőségét csökkenti az alacsony esetszám – a munkafolyamatot csak mellékfoglalkozásban végzők megbetegedése az átlagosnál lényegesen rövidebb expozíciós idő (2,7 év) után. Ez valószínűleg a szakmai gyakorlat hiányának és a gyengébb izomzatnak (főfoglalkozásban adminisztratív munkát végeztek) tudható be. Utóbbiak – laza, rugalmas tartás helyett – a szerszám görcsös szorítását eredményezik, amely közismerten növeli a rezgések áttevődését a szerszámról a kézre.

A 2. táblázat adatai számszerűen is igazolják azt a korábbi empirikus megfigyelést, amely szerint az aszténiás és különösen a leptoszom testalkat hajlamosít a kéz-kar vibrációs szindróma egyes komponensei, elsősorban az érelváltozások korai megjelenésére. Ennek oka feltehetőleg egyrészt az általában gyengébb izomzat és az ebből adódó (az előző bekezdésben leírt) fokozott expozíció, másrészt a labilis beidegzésű, fokozott spasmuskészségű hypoplasiás érrendszer (6).

Az öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómájának *klinikai képét* – mind saját tapasztalataink, mind az irodalom adatainak többsége (2, 8, 17, 24) szerint – a vascularis laesiók (elsősorban a Raynaud-fenomén) uralják. A Raynaud-fenomén lokalizációjára az expozíció sajátosságai [aszimmetrikus terhelés (10, 16) a légkalapács esetében] jól magyarázható bal oldali túlsúly (5) jellemző, amelynek kifejezettségét csökkentik a szerszámot fordított tartással kezelő balkezesek és a fáradás miatt váltott kézzel dolgozók.

A Doppler-elv alapján működő ultrahangos áramlásmérővel végzett Allen-próba eredményei szerint nem ritkák a kéz ereiben az *organikus érelváltozások* sem, amelyeket betegeink közel egynegyed részében észleltünk.

A klinikai kép szempontjából egyedül *Bovenzi és mtsai* (1987) vizsgálatai mutatnak az általunk észlelt-

tól eltérő képet (4). Ők 67 öntvénytisztítón a *neurológiai* tünetek dominanciáját (65,5%) figyelték meg. Utóbbiak saját betegeink körében gyakorlatilag azonos arányban fordultak elő (65,3%), de gyakoriságban a második helyen álltak. Betegeinken a perifériás idegek diffúz károsodása dominált, gyakorisága közel kétszerese volt a felső végtagi alagútszindrómáknak, melyek többsége (21 esetből 18) plexus brachialis laesió (TOS) volt bilaterális elhelyezkedésben. *Bovenzi* idézett közleménye (4) ilyen jellegű analízist nem tartalmazott.

Betegeik körében Raynaud-fenomén, mindössze 20,9%-ban fordult elő, ez az arány saját anyagunkban közel 60% (a panaszok alapján 59,5, a hidegprovokáció szerint 54%) volt. A nagy eltérés oka feltehetőleg – a cikkükből nyilván terjedelmi okból világosan nem kitűnő – expozíciós különbség. Erre utal indirekt módon a könyök- és válltájékon talált lényeges eltérés a radiológiai elváltozások területén.

Az általunk a kéz-kar vibrációs szindróma részlegeségének tartott *osteoarticularis* eltéréseket (14) a *carpalis régióban* ugyanilyen – saját tapasztalatainkkal tökéletesen megegyező – arányban találta az olasz szerzőcsoport (4). Álfüület-képződést az os navicularén egy esetben észleltek. Saját anyagunkban aszeptikus kéztőcsontnecrosist egyetlen esetben sem tudunk kimutatni. Ez légkalapácsot használók körében némileg meglepő. Oka talán az, hogy a szerszám visszalökődéseinek hevesége kisebb, mint pl. vájárok esetében, ahol az eszköz meddő kőzetbe ütközése heves és váratlan visszaütést eredményez és ahol ez a kórforma valóban gyakori. Hasonló hatású motorfűrészrel fát kitermelőkön az eszköz göcsörtbe ütközése, náluk sem ritka az aszeptikus osteonecrosis. A *carpalis regio* mérszegénységét hasonló arányban figyeltük meg, mint a kéz-kar vibrációs expozíciót jelentő foglalkozási ágak többségében (14).

*Könyöküzületi* arthrosist lényegesen ritkábban (3,2%) találtunk, mint *Bovenzi és mtsai* (16,4%). A különbség azonban csak korlátozottan értékelhető, mivel magunk könyökfelvételt csak lokális panasz és/vagy fizikális eltérés esetén kértünk. Említésre méltó, hogy az említett olasz szerzők az öntvénytisztítók több mint felében (50,7%) figyeltek meg *olecranontüskét* csak fizikai munkát végző kontrollcsoport 28,2%-os gyakoriságával szemben (4). A különbség statisztikailag szignifikáns. Ennek alapján – *Telekyvel* (25) egyetértésben – arra következtetnek, hogy ez az elváltozás a csontszövet reparatív válasza az ínban és a periosteumban bekövetkező rupturákra, amelyek a triceps – a kéz-kar vibrációs expozíció által kiváltott – heves összehúzódásainak következményei. Érdekes módon betegeinken ez az eltérés nem fordult elő.

*Válltájéki* eltérést (acromioclavicularis, ill. humeroscapularis arthrosis) mindössze két esetben találtunk, de felvétel erről a régióról szintén csak lokális panasz és/vagy fizikális eltérés esetén készült (11 esetben, 4 esetben csak jobboldalt). *Bovenzi és mtsai* (4) 12,2%-ban figyelt meg elváltozást, míg a csak fizikai munkát végző kontroll-csoportjukban 24%-ban fordult elő. Ez amellet szól, hogy e tájék eltéré-



seinek keletkezésében nem a kéz-kar vibrációs expozíció, hanem a fizikai munka játssza a döntő szerepet.

Szintén egy esetben figyeltünk meg *fáradásos törést a CVII. csigolya processus spinosusán*, amely korábbi megfigyeléseink szerint (14) szintén összefüggésben állhat a kéz-kar vibrációs expozícióval. Az irodalomban a *nyaki gerinc* radiológiai vizsgálatával kapcsolatos közleményt öntvénytisztítók vonatkozásában nem találtunk.

Az öntvénytisztítók kéz-kar vibrációs szindrómájának *prognóza* eredményeink alapján quo ad sanationem kedvezőtlen. A *vascularis laesio* a hidegprovokációs teszt alapján az esetek alig egyharmadában, a Doppler-lelet alapján alig felében mutatott javulást átlagban 6,5 évi expozíciómentes periódus után. Említésre méltó a két vizsgálómódszerrel kapott eredmény viszonylag jó egyezése.

A Raynaud-fenomén prognózisára vonatkozó tapasztalataink ellentétesek *Bonnevie* megfigyelésével, aki az expozíció egy évi csökkentésére vagy felfüggesztésére 8 öntvénytisztító közül hétben a Raynaud-fenomén teljes megszűnését vagy a rohamok lényeges ritkulását észlelte (3).

A Doppler-áramlásmérővel kapott systolés nyomásértékek alakulása jó egyezést mutat *Petersen és mtsai* adataival: 1–13 évvel a Raynaud-fenomén diagnózisának felállítása után – különböző foglalkozású, vibrációnak kitett betegekben – az esetek 43%-ában az ujjakban mért szisztolés nyomásértékek javulását figyelték meg. A prognózist rontó tényezőknek találták az expozíció intenzív folytatását, más érbetegség egyidejű fennállását, a dohányzást és a fiatal életkort a kórisme felállításakor (20).

Saját betegeink körében a két utóbbi tényező prognózist befolyásoló hatását nem tudtuk megerősíteni. Egyéb érbetegség gyakorlatilag nem fordult elő klinikailag manifeszt formában a jórészt fiatal vizsgáltakon, a diagnózis felállításakor pedig valamennyien kiemelésre kerültek az expozícióból, ezért e két tényező hatását a prognózisra nem tudtuk elemezni. Nem látszott befolyásolni a prognózist az expozíciós idő, valamint az expozícióba kerüléskor fennálló életkor sem.

A *neurológiai* eltérések az esetek felében mutattak javulást, de ez az adat az alacsony esetszám miatt csak korlátozottan értékelhető. *Pelmear* szerint a neurológiai laesiók javulási üteme lassúbb, mint az ér-elváltozásoké (19).

Szintén kisszámú, az *osteoarticularis* rendszer elváltozásainak prognózisára vonatkozó megfigyelésünk felveti annak lehetőségét, hogy ezek egy (saját eseteink kevesebb mint egynegyed) részében is lehetséges regresszió.

E prognosztikus különbségek is alátámasztani látszanak *Pyykkö*, valamint *Bovenzi és mtsai* vélekedését, amely szerint az egyes szervrendszerek egymástól függetlenül és valószínűleg különböző mechanizmus szerint károsodhatnak a kéz-kar vibrációs expozíció hatására (4, 21).

A kedvezőtlen prognózis a *megelőzés* fontosságát hangsúlyozza. Ennek módszereivel – más szerzők (3, 7) mellett – *Harada és mtsai* foglalkoztak a leg-

részletesebben. Legfontosabbnak a napi expozíciós idő két órára maximalálását tartják. Javasolják továbbá szervoerendezés felszerelését a légkalapácsra, a munkahely melegen tartását, sőt profilaktikus értágító kezelést is (11).

A felvétel előtti (munkaalkalmassági) és időszakos *orvosi vizsgálatok* során – a klinikai képből adódóan – elsősorban a felső végtagok érrendszerét, perifériás keringését kell különös gonddal vizsgálni. Nem szabad természetesen elmulasztani – főleg ezirányú panaszok esetén – a felső végtagok környéki idegrendszerének és mozgásszerveinek gondos klinikai vizsgálatát sem, indokolt esetben elektrofiziológiai és radiológiai módszerekkel kiegészítve. Utóbbiak rutinszerű alkalmazása azonban – elsősorban az osteoarticularis eltérések viszonylagos ritkasága miatt – mellőzhető, ami jelentősen csökkenti a vizsgálatok költségeit.

A szerszámok keltette *zaj* elleni védelem nemcsak a halláskárosodás megelőzése céljából fontos, hanem azért is, mert ez is vasospasticus hatású, így elősegítheti a Raynaud-fenomén kialakulását (14).

Hazánkban – bár több ilyen profilú nagyüzem felszámolásra került – ma sem jelentéktelen a vas- acélipar, a gépgyártás, így a leírtak jól felhasználhatók nemcsak a foglalkozás-egészségügyi szolgálatok, hanem a házi orvosok, angiológusok, neurológusok és a mozgásszervi szakorvosok részére is.

**IRODALOM:** 1. *Behrens, V., Taylor, W., Wilcox, T. és mtsai:* Vibration syndrome in chipping and grinding workers. *J. Occup. Med.*, 1984, 26, 765-788. – 2. *Bonczos L.:* Vibrációs expozícióban dolgozók vizsgálata munka közben. *Munkavédelem*, 1975, 21, 29-32. – 3. *Bonnevie, L.:* Traumatisk vasospastisk syndrom. *Ugeskr. Laeg.* 1975, 137, 807-811. – 4. *Bovenzi, M., Fiorito, A., Volpe, K.:* Bone and joint disorders in the upper extremities of chipping and grinding operators. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1987, 59, 189-98. – 5. *Brückner, L., Eisler, L., Rosnamith, J. és mtsai:* Die Folgen der Vibrationseinwirkungen auf die oberen Gliedmassen der Gussputzer. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 1964, 21, 50-58. – 6. *Bugár-Mészáros K.:* Perifériás keringési zavarok. *Medicina*, Budapest, 1961. – 7. *Champion:* Some precautions for vibration-induced white finger in foundrymen. *Foundry Trade J.* 1987, 161, 2530-2534. – 8. *Christ, E.:* Minderung der Schwingungseinwirkungen bei vibrierender handgeführten Geräten. *Die Berufsgenossenschaft*, 1986, 1, 15-20. – 9. *Ermolenko, A. E., Podunova, L. G.:* Zabolvaemoszt vibracionnoj bolezni v masionosztoenii. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 1985, 9, 5-8. – 10. *Färkkilä, M., Starck, J., Hyvärinen, J. és mtsai:* Vasospastic symptoms caused by asymmetrical vibration exposure of upper extremities to a pneumatic hammer. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1978, 4, 330-335. – 11. *Harada, N., Matsumoto, T., Yamada, S. és mtsai:* On vibration hazards of chipping hammer operators in an iron foundry. Part 2. Results of hygienic control. *Jap. J. Ind. Health*, 1982, 24, 78-84. – 12. *Harazin, N., Langauer-Lewowicka, H., Szlapa, F.:* Prevention of vibration syndrome in selected occupational groups in the metallurgy industry (Polish). *Med.Pracy*, 1998, 49, 223-233. – 13. *Hempstock, T. J., O'Connor, D. E.:* The measurement of hasardous vibration. In *Vibration white finger in industry*. Szerk.: Taylor, W., Pelmeear, P. L. Academic Press, London, New York, San Francisco, 1975. – 14. *Horváth, F., Kákósy, T., Rózsahegy, I.:* X-ray moRaynaud phaenomenology of occupational locomotor diseases. *Akadémiai Kiadó*, Budapest, 1980. – 15. *Jansen, G.:* Prämorbide Gefäßstörungen bei Stahlarbeitern. *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.*, 1971, 6, 68-69. – 16. *Lélek, I., Magos, L.:* Röntgenuntersuchungen der Knochen und Gelenke von Stahlgussputzern. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 1956, 15, 77-91. – 17. *Magos L.:* Vibrációs ártalom okozta Raynaud-fenomén a vas- és acéliparban. *Kandidátusi értekezés*, Budapest, 1957. – 18. *Okos G., Magos L., Kovács Gy.:* Vibrá-

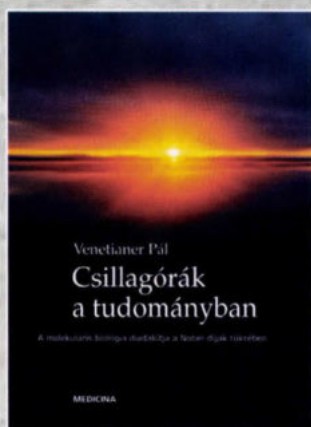


ciós ártalom okozta érelváltozások. II. rész. Orv. Hetil., 1954, 95, 1317-1321. – 19. *Pelmeur, P. L.*: Hand-arm vibration syndrome. An overview. In *Hand-Arm Vibration Syndrome. Proceedings of the Joint symposium.* Szerk.: Proud, G., Hodgson, C., Lees, T. HHSC Handbook No. 24. 1999. 1-13. – 20. *Petersen, R., Andersen, M., Mikkelson, S. és mtsa*: Prognosis of vibration-induced white finger: a follow-up study. *Occup. Environ. Health.*, 1995, 52, 110-115. – 21. *Pyykkö, I.*: Clinic aspects of hand-arm vibration syndrome. A review. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1986, 12, 439-447. – 22. *Reynolds, D. D., Wasserman, D. E., Basel, R. és mtsai*: Vibration measured on pneumatic tools used in chipping and grinding opera-

tors. In *Vibration Effects on the Hand and Arm in Industry.* Szerk.: Brammer, A. J., Taylor, W. John Wiley and Sons., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore., 1982, 225-238. old. – 23. *Seyring, M.*: Erkrankungen durch Arbeit mit Pressluftwerkzeugen. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 1930. 1, 359-375. – 24. *Taylor W., Pelmeur, P. L.*: Raynaud's phenomenon of occupational origin. An epidemiological survey. *Acta Chir. Scand.*, 1976, 14 (Suppl. 456), 27-32. – 25. *Teleky, L.*: Pneumatic Tools. In *Occupational and Health Supplement.* ILO, Genf, 1938.

(Kákósy Tibor dr., Budapest, Nagyvárad tér 1. 1096)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagórái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hőseim és azok nagy felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

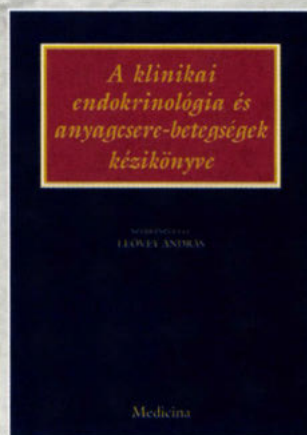
Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft

## A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az életteni és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismerveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft





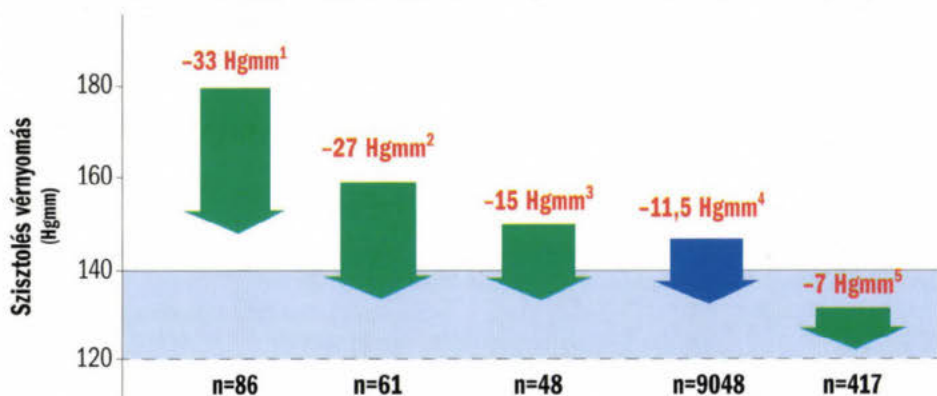


**NORVASC**<sup>®</sup>

Minden milliméter számít...  
amlodipin

# Minden milliméter számít...

**NORVASC – a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást**



## NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást<sup>4</sup>
- kevesebb stroke fordul elő<sup>4</sup>
- kevesebb új diabetes<sup>4</sup>
- kevesebb K-anyagcsere zavara keletkezik<sup>4</sup>

### Rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettaként.

**Javallatok:** hipertónia vagy ischaemias szívbetegek kezelése.

**Ellenjavallat:** Hatóanyag iránti túlérzékenység, gyermekkor, instabil angina, szignifikáns aorta stenosis, terhesség, szoptatás.

**Adagolás:** Naponta egyszer 5 mg, ami szűkebb esetén 10 mg-ra emelhető.

**Mellékhatások:** Fejfájás, ödem, fáradékonyság, alkuszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, kipirulás, palpitatio és szédülés. Ezenkívül a bélműködés megváltozása, arthralgia, asthenia, dyspnoe, dyspepsia, gingiva hyperplasia, gynecomaastia, impotencia, gyakrabban vizezés, hangulati változások, myalgia, viselkedés, kiütések, látászavar és ritkán súlyosna multiforme fordult elő, igen ritkán - leginkább cholelithiasisra érzékeny - sárgaságot és májenzimemelési jeleket jelentettek.

**Gyógyszerkölcsönhatások:** Ez ideig nem ismeretesek.

### Irodalomjegyzék

1. Calvo et al. Clin Drug Invest (19) 317-26, 2000
2. Putnam et al. Am J Hypertens (13 pt2) 139A, 2000
3. Grimm et al. Am J Hypertens (13 pt2) 134A, 2000
4. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diureticum. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), JAMA, 2002; 288:2981-2997
5. Pitt et al. Circulation (102) 1503-10, 2000

**Figyelmeztetés:** Terhesség és szoptatás időszakai alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Lútségek, vesebetgeknek és szívlegétienségekben szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Májkárosodás esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem dializálható.

**Megjegyzés:** Ez csak vényre adható ki.

**Csomagolás:** 30 tabl. (5 mg) - Fogy. ár: 3020 Ft. Tb.-tám.: 1624 Ft.

30 tabl. (10 mg) - Fogy. ár: 5144 Ft. Tb.-tám.: 2814 Ft.

További információkért kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot. Az előírat OGYI eng. száma: 51R/41/2002

A NORVASC<sup>®</sup> a Pfizer bejegyzett védjegye  
© 2003 Pfizer Inc. Minden jog fenntartva  
Pfizer Kft. 1123 Budapest, Alkotás utca 53. MOM Park „F” épület  
NORV-2003/III/35





# Tényleg egyezést jelent-e a teljes egyformaság?

Singer Júlia

Chinoin Rt. a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja, Budapest (munkahelyi vezető: Arányi Péter)

Két diagnosztikai eljárás összehasonlítására bináris célváltozó esetén leggyakrabban Cohen kappa együtthatóját alkalmazzák. Ha a két diagnosztikai eljárás a kipróbálás során teljes egyezést mutat, azaz kappa értéke 1, akkor a becslés pontossága nem határozható meg a hagyományos képletekkel és statisztikai szoftverekkel. A közlemény – egy valódi példán keresztül – olyan varianciameghatározási eljárást mutat be, mely ebben a sajátos esetben is működik.

**Kulcsszavak:** diagnosztikai eljárás, kappa-együttható, variancia, konfidenciaintervallum, mintaelemszám

**The extent of agreement in case of complete identity.** Two diagnostic procedures with binary outcomes are usually compared by Cohen's kappa coefficient of agreement. If the results of the two procedures are completely identical on a sample and so kappa equals to 1, the precision of the estimate can not be computed with the usual formulae and statistical softwares. A formula for variance which is valid in this particular case is presented together with a real example.

**Key words:** diagnostic test, kappa coefficient, variance, confidence interval, sample size

„Rendben van-e minden, ha nincs semmi baj?” – kérdezi Hanley 1983-as cikkének címében (4), arra emlékeztetve ezzel, hogy a 0 előfordulású események bekövetkezésének valószínűsége nem feltétlenül 0. Ha egy eseményt nem észleltünk még, az nem jelenti azt, hogy nem is fordul elő soha. Az is igaz, hogy a 0 megfigyelt gyakoriság standard hibája nem számolható a hagyományos képlettel (6), mert abba behelyettesítve, az eredmény mindig 0. Pedig „érezhető”, hogy ha például 20 műtét közt nem volt sikertelen, az „kevésbé megnyugtató”, mint ha 100 műtét mindegyike sikerült volna. Ilyenkor Hanley egyszerű képletével kiszámítható az esemény (pl. műhiba) bekövetkezési valószínűségének konfidenciaintervalluma: a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa kb.  $3/n$ , ahol  $n$  a megfigyelések száma. Az előbbi példára visszatérve 20-nál ez 15%, míg 100-nál csak 3%, fordítottan arányos az elemszámmal.

E régi képlet most két diagnosztikai eljárás statisztikai összehasonlítása kapcsán került elő. A vizsgálatot részletesen ismertették az Orvosi Hetilapban (1). A két diagnosztikai eljárás a domináns agyfélteke meghatározására irányult, vagyis az eredmény betegenként kétféle lehetett: jobb vagy bal. 9 beteget vizsgáltak meg, közülük 8 bal, 1 pedig jobb oldali dominanciájúnak bizonyult – mindkét diagnosztikai eljárással egyaránt. A két adatsor teljesen egyforma volt. Hanley képlete alapján azonban elég magas (akár 3/90, 33% is lehet) az eltérés valószínűsége. Mindenképpen szükségesnek tűnt tehát, hogy meghatározzuk az egyezés mértékének határait (3).

## Módszer

Két diagnosztikai eljárás és bináris célváltozó esetén – egyszerűsége miatt is – az egyezés egyik legnépszerűbb mértékszámát Cohen kappa-együtthatóját (8). A kappa-együtthatóról részletes ismertetés jelent meg az Orvosi Hetilap hasábjain is (5). Felidézzük ebből kappa képletét. A példánkhoz tartozó  $2 \times 2$ -es kontingencia-táblázat a következő:

		2. módszer		Összesen
		jobb	bal	
1. módszer	jobb	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1\cdot}$
	bal	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2\cdot}$
Összesen		$n_{\cdot 1}$	$n_{\cdot 2}$	$n$

A táblázatban alkalmazott jelölésekkel tehát a megfigyelt egyező döntések aránya  $p_o = (n_{11} + n_{22})/n$ . Ha a két módszer eredményei pusztán a véletlen folytán esnének időnként egybe, akkor az egyező döntések aránya  $p_c = (n_{1\cdot} \cdot n_{\cdot 1} + n_{2\cdot} \cdot n_{\cdot 2})/n^2$  lenne (8). Így a két arány,  $p_c$  és  $p_o$  összehasonlításával mérhető, hogy a megfigyelt eredmények egyezősége mennyivel több véletlen egybeesésnél. A kappa együttható képlete:

$$\hat{\kappa} = \frac{p_o - p_c}{1 - p_c} [(\kappa \in -1, 1)]$$

Ha a megfigyelt két adatsor teljesen azonos, akkor kappa értéke 1 (ez kappa maximuma is egyben). Ha a két adatsor sehol sem egyezik, vagyis a két módszer mindig ellentétes eredményt ad, akkor kappa értéke  $-1$  (ez kappa minimuma). A negatív kappa-érték azonban olyan rossz egyezésre vall, hogy ilyenkor nem szokták tovább vizsgálni a becslés pontosságát.



Ha a kappa-együttható eloszlását normálisnak feltételezzük, akkor konfidencia-intervallumának határai:

$\hat{\kappa} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\text{var}(\hat{\kappa})}$ , ahol a konfidenciaszint  $(1-\alpha) \cdot 100$ , var  $(\kappa)$  pedig a kappa varianciája.

Kappa varianciájának becslésére többféle képlet létezik, ezekre a bonyolult képletekre nem térünk most ki (a legtöbb statisztikai szoftver ezt kiszámítja). A hagyományos varianciaképleteknek közös vonása azonban, hogy  $(1-\kappa)$  szorzótényezőként szerepel bennük, azaz teljes egyezés esetén a képlet 0-t eredményez.

Tudomásunk szerint az egyetlen ismert képlet, mely kappa = 1 esetén is működik, Garner közelítő képlete (2). Eszerint:

$$\text{var}(\hat{\kappa}) = \frac{4}{(1-p_c)^2 n^2 \left[ \sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^2 (1/n_{ij} + 1) \right]}$$

Teljes egyezés esetén  $n_{12} = n_{21} = 0$ ,  $n = n_{11} + n_{22}$ . Ezeket behelyettesítve egyszerűsödik a képlet:

$$\text{var}(\hat{\kappa}) = \frac{n^2}{(n_{11}n_{22})^2 [1/(n_{11} + 1) + 1/(n_{22} + 1) + 2]}$$

## Megbeszélés

Visszatérve példánkra: a fenti képletbe behelyettesítve kappa varianciája 0,485, a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa pedig -0,145. Az eredmény azt mutatja, hogy jogos volt az aggodalom, a 9-es mintaelemszámon megfigyelt kappa nem „megnyugtató”. Hiába maximális a megfigyelt kappa-érték, a -0,145-ös alsó határ azt jelenti, hogy kappa „valódi” értékéről tulajdonképpen semmit nem tudunk. Ha ugyanilyen arányokat figyeltünk volna meg kétszer ennyi betegen (azaz 16 bal és 2 jobb dominanciájút), akkor a variancia 0,132 lett volna, a 95% konfidenciaintervallum alsó határa pedig 0,402, ami már közepes egyezésnek mondható [általában a 0,4 és 0,6 közötti értékeket a „közepes” kategóriába sorolják, a 0,6 fölötti kappa pedig „jó”-nak számít (5)]. Négyeszer ennyi betegen pedig már egészen jó eredményt (és sokkal kisebb varianciát) kaptunk volna, a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa 0,690 lett volna.

Mivel Garner varianciaképlete szimmetrikus ( $n_{11}$ -et felcserélve  $n_{22}$ -vel ugyanazt az összefüggést kapjuk), az előbbi, 36-os mintaelemszám esetén akkor a legkeskenyebb a konfidenciaintervallum, ha  $n_{11} = n_{22} = 18$  (ugyanannyi a jobb dominanciájú, mint amennyi a bal dominanciájú), s ekkor az alsó határ 0,874.

## Következtetések

Garner képletével akkor is meghatározható a kappa-együttható varianciája (egyszerű kézi számolással), mikor más közelítő módszer nem működik [a SAS/STAT® (7) és az SPSS a fenti példán lefuttatva a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határát 1-nek számolja]. Teljesen egyező adatsorok esetén is elég tág határok közt mozoghat kappa elméleti értéke. A kappa együttható varianciája (és ezzel együtt konfidenciaintervallumának hossza) a két módszer teljes egyezése esetén a mintaelemszámtól és a két kategória (pl. jobb/bal) közti megoszlási aránytól függ.

Ahhoz, hogy két módszert (vagy két vizsgálóhelyet, esetleg két vizsgáló pontozását) kellő alaposággal hasonlíthassunk össze, a becslés pontosságát már a vizsgálat tervezésénél figyelembe kell vennünk. A mintaelemszám (előzetes) meghatározásánál általában a konfidenciaintervallum hosszának szabnak felső határt. Ha elég nagy egyezés várható, már a mintaelemszám tervezésénél is Garner képletét célszerű alkalmazni.

**IRODALOM:** 1. Borbély K., Balogh A., Donauer N. és mtsa: Beszéd-aktivációs SPECT vizsgálatok a féltekei dominancia meghatározásában. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 2805-2809. – 2. Garner, J. B.: The standard error of Cohen's kappa. *Stat. Med.*, 1991, 10, 767-775. – 3. Hajtman B.: A biostatistika alapjai V. *LAM*, 1999, 9, 394-398. – 4. Hanley, J. A., Lippman-Hand, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? *JAMA*, 1983, 259, 1743-1745. – 5. Lugosi L., Molnár M.: Orvosi diagnosztikus próbák értékelése: Bayes-tétel, ROC-görbe és Kappa-teszt alkalmazása. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 1725-1728. – 6. Pocock, S. J.: *Clinical Trials*. New York, Wiley, 1983, 123-130. old. – 7. SAS/STAT: User's Guide. SAS Institute Inc, Cary, NC, 1992 – 8. Vitrai J.: Tesztek eredményeinek összevetése, *Psych. Hung.*, 1996, 11, 137-146.

(Singer Júlia, Budapest, Tó u. 1-5. 1045 e-mail: julia.singer@sanofi-synthelabo.com)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig  
térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: Dr. Szebeni Ágnes

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó határfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnosztika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

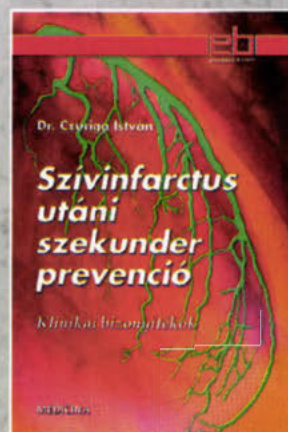
Fornátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

## Szívinfartus utáni szekunder prevenció

A szívinfartus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenció tevékenység sok kívánni valót hagy maga után. A szerző kardiológus, intézetvezető főorvos, aki ezen a területen közel két évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik. Könyvében áttekinti a szívinfartussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfartusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az akut myocardialis infartus utáni szekunder prevenció stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfartust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

Fornátum: 143 × 216 mm Terjedelem: 176 oldal Bolti ár: 2600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiado@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



**Az előrehaladott kolorektális rák  
első és másodvonalbeli kezelésében**



ONCOLOGY

Sandros Spadaro



**EAMPTO<sup>®</sup>**  
*irinotecan*

**és az élet megy tovább...**

A részletes tájékoztatást az alkalmazási előírás tartalmazza.

OGYI eng. szám: 12.765/41/2001

Bővebb felvilágosításért kérjük forduljon irodánkhoz!

Aventis Pharma Kft. 1036 Budapest, Lajos u. 48-66.

Tel.: 4545-400, Fax: 4545-401

[www.aventis.hu](http://www.aventis.hu)



## A colorectalis carcinoma kezelése

Simon László dr. és Tam Beatrix dr.

Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Gasztroenterológia, Szekszárd  
(osztályvezető: Simon László dr.)

A colorectalis carcinoma (CRC) Magyarországon mindkét nemnél a második helyen áll a daganatos mortalitási statisztikákat tekintve. A nyugati civilizációkban a leggyakoribb daganatos megbetegedés. A CRC incidenciája az Amerikai Egyesült Államok kivételével mindenhol emelkedik. Az utóbbi 20 év adatait összevetve a korábbi 60:40 jobb oldali-bal oldali vastagbél-tumorok aránya 55:45-re változott, idősebb korban a jobb colonszék tumorainak gyakorisága megnőtt a colon bal oldali daganataihoz viszonyítva. Az öt éves túlélést alapvetően meghatározza a daganatos megbetegedés stádiuma. Dukes A stádiumú colorectalis carcinoma esetén 90% feletti, Dukes D stádiumban pedig csak 5% alatti az öt éves túlélés. Míg az Amerikai Egyesült Államokban 60–65%-os túlélésről számolnak be, addig Európában ez megközelítőleg és átlagosan 40%, Magyarországon lehangelően csupán 20–25% közötti.

CRC szempontjából a populáció kb. egyharmada a fokozottan veszélyeztetett („magas kockázatú”, „*high risk*”) csoportba tartozik, míg a többi individuálisan veszélyeztetettnek tartható. Fokozott veszélyeztetettséget jelentenek a genetikailag determinált, végső soron daganatos megbetegedéshez vezető gasztroenterológiai kórképek, mint a *familiaris adenomatosis polyposis* (FAP), a *hereditaer nonpolyposis colorectalis carcinoma* (HNPCC), a *Peutz-Jeghers-szindróma* és a *juvenilis polyposis szindróma*, de az átlagpopulációhoz képes nagyobb gyakoriságú a CRC előfordulása gyulladásoos bélbetegségekben is (IBD – Crohn betegség, colitis ulcerosa).

A colorectalis carcinoma 65–85%-ban sporadikus megjelenésű és jobbra az idősebb korosztályt érinti. 10–30%-ban tapasztalhatunk familiáris halmozódást, ami annyit jelent, hogy a családban egy elsőfokú rokonnál már diagnosztizáltak vastagbél-daganatot, de az öröklés ténye nem bizonyított. FAP talaján kialakult colorectalis carcinomával 1%-ban találkozhatunk, míg HNPCC esetén ez a gyakoriság 5%, ritkább szindrómák (Peutz-Jeghers-szindróma, juvenilis polyposis szindróma stb.) 0,1% gyakoriságot tesznek ki.

### Etiológia – patogenezis

A vastagbél daganatos megbetegedéseinél genetikai és környezeti tényezők szerepét valószínűsítik. Az előbbieket kutatása évről-évre új eredményeket hoz

és kockázatmegállapító szerepük lassan a gyakorlati klinikumban is megvalósul, míg az utóbbiak szerepe meglehetősen kevésbé tisztázott.

A környezeti tényezők szerepét statisztikai eredmények igazolják. Életmódbeli különbségek statisztikailag szignifikáns eltérést mutattak adott csoportok között. Húsmentes étrenddel, a grillezett ételek kerülésével, magas rosttartalmú étrend mellett kisebb a colorectalis carcinoma előfordulása, míg a túltápláltság, a fizikai aktivitás hiánya, a telített zsírsavak bőséges fogyasztása növelték a daganatos gyakoriságot. A táplálkozás során a tápcsatornába kerülő anyagok mutagének lehetnek, és a sejt genomját károsíthatják. Ezen anyagok (pl.: fakapentének, kinolinok) hidroxiláció és/vagy oxidáció útján károsíthatják a genomot, iniciálva a genetikai átalakulást, majd promóciós hatásokon (pl.: vitaminok, indolok, sók, mikroelemek, epesavak) keresztül a fenotípus megváltozását okozhatják.

A colorectalis carcinoma genetikai hátterét kutató vizsgálatok eredményei alapján közismert az *adenoma-carcinoma* szekvencia elmélete, emellett azonban a legújabb kutatások egyéb „utak” szerepét is alátámasztó eredményeket produkáltak, melyek magyarázattal szolgálhatnak a rendkívül színes klinikai tapasztalatokra. Az első jelentős genetikai lépés az Adenomatosis Polyposis Coli gén (APC-5q), egy tumorszuppresszor gén mutációja, ami az ép mucosa hiperproliferációs átalakulását eredményezi. Az APC gén autoszomális domináns károsodásával találkozunk a *familiaris adenomatosis polyposis* (FAP) szindrómában, ahol a gén egyik alléljának károsodása veszületetlen megtalálható. FAP esetében a colorectumban száz-as-ezres nagyságrendben találunk adenomatosis szövettanú polypokat. A megnövekedett proliferációs ráta miatt egy jóval korábbi adenomacarcinoma átmenettel kell számolnunk. A K-Ras gén mutációja (12p) tehető felelőssé a korai és átmeneti adenoma átalakulásért. A késői adenomákat vizsgálva a DPC4/SMAD4 gén (18q21) károsodását észlelték, mely autoszomális domináns módon megtalálható a *juvenilis polyposis* szindróma eseteiben. A korai carcinoma kialakulásában a p53 gén (17p) mutációja játszhat jelentős szerepet, mely szintén tumorszuppresszor gén. Jelentős genetikai eltérés a Mismatch Repair (MMR-2,3,7) gének károsodása, melyek mutációja a DNS-hibák kijavításának zavarát okozza, így a mutációs ráta növekedését, a fenotípus



megváltozását eredményezi. Ezen genetikai eltérés nem található meg minden colorectalis tumorban, de ahol felfedezhető, ott az adenoma-carcinoma szekvencia hamarabb terminálódik, a karcinogenezis a fentitől eltérő módon következik be. Ezt az APC génhiba hiánya is mutatja ezen esetekben. A colorectalis tumorok kb. 15%-ában észlelhető ez a károsodás. Veleszületett formája a *hereditaer nonpolyposis colorectalis carcinoma*, ahol autoszomális domináns módon öröklődik ez a génhiba. Lynch I-szindróma esetén a colorectalis carcinoma családi halmozódását észleljük, míg a Lynch II-szindrómában egy családban számos különféle daganatos megbetegedést észlelhetünk (*cancer family syndrome*). A genetikai vizsgálatok a mutációt hordozók felkutatására adnak lehetőséget, ami a korai diagnosztika kulcsa.

A különféle etiológiai tényezők együttesen az ép colorectalis nyálkahártya először polypoid, majd daganatos átalakulását eredményezik. A colorectalis polypok makroszkóposan nyelesek (peduncularisak), semipeduncularisak és széles alapúak (sessilisek) lehetnek, míg mikroszkóposan tubularis, tubulovillosus és villosus polypokat különböztethetünk meg. Ezek az úgynevezett neoplasztikus polypok, adenomák. Polypectomia során endoszkóposan történik az eltávolításuk, amely kiemelt jelentőséggel bír a colorectalis carcinoma gyakoriságának csökkentésében. Csak az eltávolított polyp a „jó polyp”. A javasolt endoszkópos ellenőrzés időpontja függ az eltávolított polyp nagyságától, szövettani szerkezetétől, a benne található dysplasia fokától. Olyan polypok esetén, ahol a szövettani vizsgálat malignitást igazol, egyes ajánlások reszekciót javasolnak, míg mások megelégednek a frekvenciátalibb endoszkópos ellenőrzéssel is.

Az egyes daganatok metasztázisképző képessége szintén genetikailag meghatározott, leggyakrabban a regionális nyirokcsomókat, a májat, a tüdőt, a peritoneumot, ritkábban a csontot érintik.

## Terápia

A colorectalis carcinomák kezelését illetően különbséget kell tennünk a vastagbél és a végbél daganatos megbetegedései között.

A coloncarcinomák sebészeti kezelése a sigma és bizonyos transversumba lokalizálódó neoplasiák esetén szegmentális reszekciót, a colon descendens, flexura lienalis tumorok esetén bal oldali, a colon ascendens, a caecum és a flexura hepatica daganatai esetén pedig jobb oldali hemicolectomiát jelent. A radikalitás igényével operálhatók a Dukes A, B, C1 stádiumú daganatok, palliatív operáció jön szóba Dukes C2 és D stádiumú tumorok esetén.

A műtét után és a preoperatív vizsgálatok alapján meghatározhatjuk a daganatok stádiumát, a Dukes, az Astler-Coller szerinti és a TNM besorolás használatos. Ennek szerepe a kemoterápia elbírálásában van. Amennyiben a daganat nem terjed túl a mucosalis proprián, úgy kemoterápia nem szükséges (Dukes A, B1, esetleg B2). Utókezelés javasolt azonban minden ennél magasabb stádium esetén, természetesen egyéni elbírálás alapján. Amennyiben nem javasolható adjuváns vagy palliatív kemoterápia, úgy tüneti terápia javasolt.

A rectalis tumorok kezelése a colon daganatainak kezelésétől annyiban tér el, hogy a végbél neoplasmái sugárérzékenyek. Az onkológiai ajánlásokban a rectum falát meghaladó, környezetét infiltráló daganatok esetében preoperatív radioterápia javasolt, bizonyos esetekben posztoperatív radioterápia javallt.

A colorectalis tumorok kezelésében a következő vegyületek használatosak. A *ca-folinát* a citosztatikus kezelés toxicitását csökkenti. Az *5-fluorouracil* antimetabolitként egyrészt a timidilát-szintetáz gátlásán, másrészt az RNS-be épülésén keresztül fejt ki hatását. Az *irinotecan* – a DNS-topoizoméráz I specifikus inhibitora – második vonalbeli kezelésre szolgál elsőként az *5-fluorouracil* terápia sikertelensége esetén. A *raltitrexed* a palliatív kemoterápia szerepe, míg az *oxaliplatin* harmadik vonalbeli kezelésre javasolt, hatását a DNS-szálak közötti irreverzibilis kötés létrehozásával fejt ki. *Ajánlott protokollok:* Mayo-protokoll, DeGramount-protokoll, Campto-DeGramount-protokoll, Ardan-protokoll, Campto-monoterápia, Oxaliplatin-monoterápia, Folfox-protokoll, Tomudex-monoterápia, Tegafur orális kezelés, Xeloda-kezelés.

A colorectalis daganatok ellenőrzését illetően az ajánlások eltérőek. Kolonoszkópia szükséges fél évvel a műtét után, majd évente, de adekvát panasz esetén bármikor szükségessé válhat. Rectumtumorok esetén egyes szerzők még gyakoribb ellenőrzést javasolnak. Az endoszkópos vizsgálattal az anastomosist ellenőrizzük. A vizsgálat alkalmas a metachron jelentkező tumorok és a colorectalis polypusok észlelésére. A tumormarkerek vizsgálata a preoperatív is magasabb értékekkel rendelkezőknél a műtét után a tumormarkerek szintjének változása recidívára, metasztázisra hívhatja fel a figyelmet. Az ajánlások szerint az első két évben 3–4 havonta, majd 5 évig félévente, majd évente javasolt meghatározásuk. Egyes szerzők bírálják költségghatékonyasága és szenzitivitása miatt.

Mellkasröntgen- és hasi ultrahangvizsgálatot a műtétet követő első két évben félévente, majd évente ajánlott elvégezni. A végbéldaganatok műtétei után fél évvel a kismedencei komputertomográfia a restaging része, a továbbiakban évente ajánlatos elvégzése.

(Simon László dr., Szekszárd, Béri Balog Ádám u. 5–7. 7100  
e-mail: simon@tmkorrhaz.terrasoft.hu)

„A legjobb orvos gyakran a legrosszabb beteg.”

Plinius



# Xeloda<sup>®</sup>

capecitabine

## Hatás a célpontban

**Tumoraktivált orális fluoropirimidin  
a kolorektális karcinóma elsővonalbeli kezelésére**

**Xeloda 150 mg és 500 mg filmtabletta**

Rövidített alkalmazási előírás:

**Összetétel:** 150 mg, illetve 500 mg capecitabinum filmtablettánként. **Javallat:** metasztatikus kolorektális rák elsővonalbeli monoterápiája. **Ellenjavallatok:** Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben. Ismert túlérzékenység capecitabinra, fluorouracilra vagy a tablettá bármely összetevőjére. Ismert dihidropirimidin-dehidrogenáz hiány. Terhesség és szoptatás. Súlyos máj- és vesekárosodás. Súlyos leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Sorivudinnal illetve kémiai analógjaival pl. brivudinnal történő kezelés. **Adagolás:** 1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer 14 napig, ezt 7 napos szünet követi. **Mellékhatások:** Gyakrabban palmaris-plantaris erythrodysesthesia (kéz-láb szindróma), hasmenés, émelygés, hányás, stomatitis; kevésbé gyakran alopecia, gyengeség, hasi fájdalom; ritkán fotoszenzitivitás, zavartság, szívelégtelenség (ld. Alkalmazási előírás). **Gyógyszerkölcsonhatás:** Kumarin származékot szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paramétereket; sorivudin és analógjai nem adhatók capecitabinnal együtt; a folinsavnak nincs jelentős hatása a capecitabin farmakokinetikájára. **Eltartása:** Max. 30 °C. OGYI-T: 8195/01  
Részletesen ld. Alkalmazási előírás!



Roche (Magyarország) Kft.  
H-2040 Budaörs, Edison u. 1.  
Tel.: +36 23 446 800 Fax: +36 23 446 860  
E-mail: info@roche.hu Web: www.roche.hu



# PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Tisztifőorvosi Hivatal** pályázatot hirdet az *ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézet helyettes fővárosi tiszti főorvosi* feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint: Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi vagy higiénikus orvosi vagy fogorvosi szak-képzettség és szakorvosi képesítés,  
– legalább 10 éves szakmai és 5 éves vezetői gyakorlat.

Előnyt jelent:

– klinikai szakvizsga,  
– a fővárosi egészségügyi rendszer ismerete,

– közigazgatási szakvizsga,  
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,  
– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),  
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,  
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: a Belügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 30 nap. Elbírálás: a jelentkezési határidőt követő 30 napon belül.

A pályázatot az országos tiszti főorvosnak címezve, az OTH Humánpolitikai Főosztály címére (1097 Budapest, Gyáli út 2-6.) kérjük megküldeni.

Az **Országos Tisztifőorvosi Hivatal** pályázatot hirdet az *Egészségügyi Igazgatási Főosztály főosztályvezetői* feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint: Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi vagy higiénikus orvosi vagy fogorvosi szak-képzettség és szakorvosi képesítés,  
– közigazgatási szakvizsga,  
– legalább 10 éves szakmai és 5 éves vezetői gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségügyen-járványtan szakvizsga,  
– további szakképesítés,  
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,  
– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),  
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,  
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: a Belügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 30 nap. Elbírálás: a jelentkezési határidőt követő 30 napon belül.

A pályázatot az országos tiszti főorvosnak címezve, az OTH Humánpolitikai Főosztály címére (1097 Budapest, Gyáli út 2-6.) kérjük megküldeni.

Az **Országos Tisztifőorvosi Hivatal** pályázatot hirdet az *ÁNTSZ Vas Megyei Intézet helyettes megyei tiszti főorvosi* feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint: Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi vagy higiénikus orvosi vagy fogorvosi szak-képzettség és szakorvosi képesítés,  
– legalább 10 éves szakmai és 3 éves vezetői gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségügyen-járványtan szakvizsga,  
– közigazgatási szakvizsga,  
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,  
– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),  
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,  
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: a Belügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 30 nap.

Elbírálás: a jelentkezési határidőt követő 30 napon belül.

A pályázatot az országos tiszti főorvosnak címezve, az OTH Humánpolitikai Főosztály címére (1097 Budapest, Gyáli út 2-6.) kérjük megküldeni.

Az **Országos Tisztifőorvosi Hivatal** pályázatot hirdet az *ÁNTSZ Vas Megyei Intézet Cellőmölk városi tiszti főorvosi* feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint: Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi vagy higiénikus orvosi vagy fogorvosi szak-képzettség és szakorvosi képesítés,  
– legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségügyen-járványtan szakvizsga,  
– közigazgatási szakvizsga,  
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,  
– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munka-

körben dolgozik, az erről szóló igazolás),  
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,  
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: a Belügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 30 nap. Elbírálás: a jelentkezési határidőt követő 30 napon belül.

A pályázatot az országos tiszti főorvosnak címezve, az OTH Humánpolitikai Főosztály címére (1097 Budapest, Gyáli út 2-6.) kérjük megküldeni.

A **Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet** (1125 Budapest, Diós árok 1-3.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet orvosi állásra az *Idegsebészeti Osztályon idegsebész vagy ideggyógyász vagy intenzív szakorvos* képzettséggel.

Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakképesítés.

Pályázat benyújtása: a Humánpolitikai Osztályra, a kórház fenti címére.

Betölthetőség: azonnal.

Bérezés: megegyezés szerint.

Érdeklődni lehet: *Dr. Julow Jenő* osztályvezető főorvosnál a 458-4538 telefonszámon.

A **Semmelweis Egyetem II. Gyermekklinika** (Tűzoltó u. 7-9.) *Ambulanciájára* keresünk megbízási szerződéssel, gyermekellátásban jártas *fül-orr-gégész szakorvos*. Díjazás megegyezés szerint. Jelentkezni lehet:

*Dr. Ablonczy Mária*nál

Telefon: 215-1380/2832

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109-111.) felvételt hirdet *Neonatólogiai* részlegére ügyeleti szolgálat ellátására, *gyermekgyógyász szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére.

Bérezés megegyezés szerint.

Jelentkezés:

*Dr. Szentpéteri Judit* részlegvezető

főorvosnál, telefon: 475-2625

**Veregyháza**n működő *Idősek Otthonába* (50 fős) azonnali belépéssel *intézetvezető orvost* keresünk nyugdíjas, vagy pályakezdő kolléga személyében.

Bérezés megállapodás szerint.

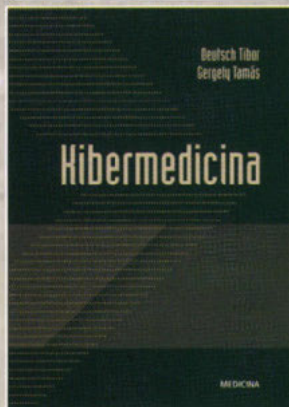
Érdeklődni a (06-30) 961-0739 telefonszámon lehet.



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

## Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni.

A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

A címben szereplő „kiber” előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraihoz hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozókéességét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.

A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képzet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedlem: 308 oldal Bolti ár: 2200 Ft

## Farmakoterápia

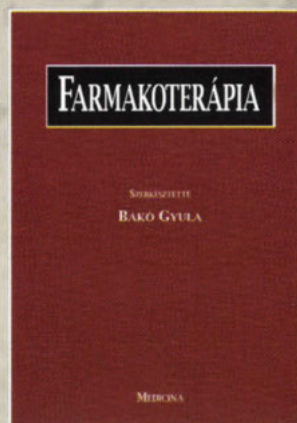
Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza.

Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmoduláris kezelési módozatokat, a hiperlipidkémiákban alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követendő farmakoterápiás elveket fogja át.

Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedlem: 628 oldal Bolti ár: 5200 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293



# SIMVOR

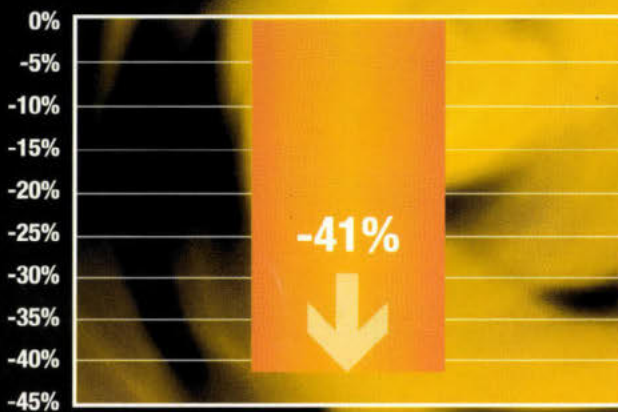
simvastatin

90%-OS  
TÁMOGATÁS

## ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

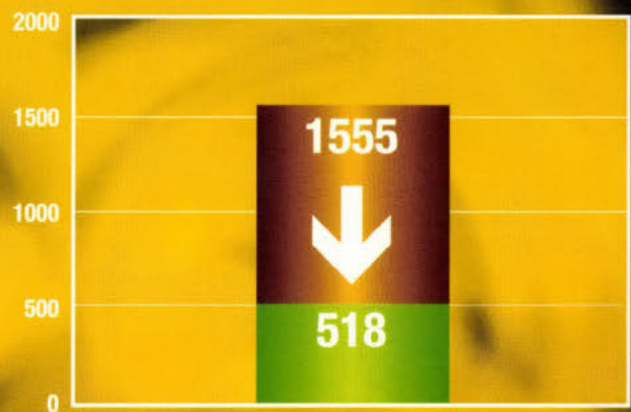
### SIMVOR 40 mg

LDL-koleszterinszint\*\*



Ft

Térítési díj\*



## A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT\*\*\*

		TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg	filmtabletta 28x	4 667	518
Simvor 20 mg	filmtabletta 28x	3 339	371
Simvor 10 mg	filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.\*\*\*

RANBAXY



MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.  
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.  
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

\* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

\*\* Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

\*\*\* A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).